

УДК 616.24-008.41:547.963.1-08:6162-036.11-053.2

С.А. Мокія—Сербіна¹, Т.В. Литвинова¹, Н.І. Заболотня¹, А.А. Гордеева²

Мукоактивные препараты в лечении кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста: как сделать обоснованный выбор

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр²КУ «Криворожская городская детская больница № 8» КМР, Украина

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 55-62. doi 10.15574/SP.2020.112.55

For citation: Mokiya-Serbina SA, Litvinova TV, Zabolotnyaya NI, Gordeeva AA. (2020). Mucoactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision. Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 55-62. doi 10.15574/SP.2020.112.55

Проанализирован мировой опыт применения мукоактивных препаратов при кашле, представленный в украиноязычных, русскоязычных, англоязычных источниках баз данных PubMed, Embase и Cochrane.

В статье акцентировано внимание на особенностях развития кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. Обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований, подтверждающих комплексный характер действия мукоактивных препаратов амброксола, карбоцистеина, ацетилцистеина (АЦЦ) и раскрывающих механизмы их терапевтической эффективности при ОРВИ нижних дыхательных путей. Обоснована тактика выбора мукоактивных препаратов с учетом эффектов их основных и сопутствующих действий. Изложены практические рекомендации по применению мукоактивных препаратов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: кашель, нижние дыхательные пути, дети, амброксол, карбоцистеин, ацетилцистеин.

Mucoactive preparations in the treatment of cough at arvi of the lower respiratory tract in children of early age: how to make a right decision

S.A. Mokiya—Serbina¹, T.V. Litvinova¹, N.I. Zabolotnyaya¹, A.A. Gordeeva²¹SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro²KU «Kriviy Rih City Children's Hospital No. 8» KMR, Ukraine

The analysis of the world experience of using mucoactive drugs for cough of ukrainian, russian, english sources such as PubMed, Embase and Cochrane databases was carried out.

The article focuses on the features of the development of cough at ARVI of the lower respiratory tract in young children. The results of experimental and clinical studies, confirming the complex nature of the action of mucoactive drugs ambroxol, carbocysteine, acetylcysteine (ACC), and revealing the mechanisms of their therapeutic efficacy at ARVI of the lower respiratory tract, are generalized. The tactics of choosing mucoactive drugs have been substantiated, taking into account the effects of their main and accompanying actions. Practical recommendations for the use of mucoactive drugs are presented.

The authors declare no conflicts of interest.

Key words: cough, lower respiratory tract, children, ambroxol, carbocysteine, acetylcysteine.

Мукоактивні препарати в лікуванні кашлю при ГРВІ нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку: як зробити обґрунтований вибір

С.А. Мокія—Сербіна¹, Т.В. Литвинова¹, Н.І. Заболотня¹, А.А. Гордеева²¹ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро²КЗ «Криворізька міська дитяча лікарня № 8» КМР, Україна

Проаналізовано світовий досвід застосування мукоактивних препаратів при кашлі, наведений в україномовних, російськомовних, англійськомовних джерелах баз даних PubMed, Embase і Cochrane.

Акцентовано увагу на особливостях розвитку кашлю при ГРВІ нижніх дихальних шляхів у дітей раннього віку. Узагальнено результати експериментальних і клінічних досліджень, що підтверджують комплексний характер дії мукоактивних препаратів амброксолу, карбоцистеїну, ацетилцистеїну (АЦЦ) і розкривають механізми їх терапевтичної ефективності при ГРВІ нижніх дихальних шляхів. Обґрунтовано тактику вибору мукоактивних препаратів з урахуванням ефектів їх основних і супутніх дій. Наведено практичні рекомендації щодо застосування мукоактивних препаратів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кашель, нижні дихальні шляхи, діти, амброксол, карбоцистеїн, ацетилцистеїн.

Введение

Кашель обычно сопровождается острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и с учетом их распространенности является глобальной проблемой. Особенности анатомо-физиологического строения нижних дыхательных путей способствуют значительному распространению кашля у детей раннего возраста. Мукоактивные препараты амброксол, карбоцистеин, АЦЦ занимают ведущее место в терапии кашля, разжижая мокроту и снижая ее адгезивность, усиливают эффективность

кашля. Чрезмерное увлечение мукоактивными препаратами, неправильная тактика их назначения без учета этиологии и патогенетических механизмов формирования кашля, возраста, фармакологических свойств препаратов, несоблюдение условий применения, совместное назначение противокашлевых и мукоактивных препаратов привели к увеличению числа случаев подострого (затяжного) кашля [28].

Проведенный в 2019 г. анализ клинических исследований и обзоров эффективности и безопасности этих препаратов показал, что данные

муколитики занимают ключевое место в терапии кашля, облегчая дренаж слизи [26]. По результатам анализа, препараты характеризуются сопоставимой эффективностью в симптоматическом лечении кашля, однако имеют и специфические особенности, что свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к их назначению. Необходимо отметить, что в последние годы изучены новые механизмы действия мукоактивных препаратов, углублены знания по хорошо известным их эффектам действия, что требует уточнения показаний к их назначению.

Цель исследования — обосновать выбор мукоактивных препаратов для лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста.

Материалы и методы исследования

Оригинальные исследования и обзоры найдены с помощью поиска баз данных PubMed, Embase и Cochrane за последние 10 лет. Проанализированы 225 источников, которые включали обзорные статьи, данные когортных исследований. При обосновании выбора мукоактивных препаратов учтены данные американских, европейских, британских, австралийских и российских клинических рекомендаций.

Результаты исследования и их обсуждение

При вирусных инфекциях возможна фиксация и размножение возбудителей в эпителии как верхних, так и нижних дыхательных путей, в том числе бронхов и бронхиол. Возникновение кашля начинается с раздражения кашлевых рецепторов, находящихся в ротовой полости, придаточных пазухах носа, глотке, в местах деления бронхов. При этом количество рецепторов в бронхах убывает параллельно уменьшению их диаметра.

Обычно сухой непродуктивный или рефлекторный кашель является следствием локального воспаления без образования экссудата. Продолжительность сухого кашля составляет 1–2 дня, в дальнейшем происходит трансформация сухого непродуктивного кашля в продуктивный [8]. В условиях воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева увеличивается количество бокаловидных клеток, что сопровождается гиперпродукцией мокроты и нарушениями ее свойств: повышается вязкость, снижается эластичность и текучесть. Вследствие действия медиаторов воспаления, выделяющихся в ходе внедрения вирусов,

увеличивается гель-фаза (поверхностный вязкий слой бронхиального секрета), уменьшается золь-фаза (нижний жидкий слой), парализуется синхронная работа ресничек мерцательного эпителия, что способствует замедлению мукоцилиарного транспорта [21].

Воспаление бронхиальной слизистой сопровождается нарушением синтеза сурфактанта, и как следствие повышение вязкости бронхиального секрета, что еще более замедляет или блокирует мукоцилиарный клиренс и способствует развитию синдрома бронхиальной обструкции. При этом следует отметить, что конечные отделы дыхательных путей не имеют мерцательного эпителия и очищаются с помощью сурфактанта и потока выдыхаемого воздуха [9].

При недостаточном уровне мукоцилиарного клиренса кашель является основным механизмом очищения. При гиперактивации кашель может давать очищение более чем на 50%, компенсируя этим возможные нарушения мукоцилиарного транспорта. Однако защитную функцию кашель может выполнять при определенных реологических свойствах мокроты. Основная задача лечения кашля — перевести слизь в должное реологическое состояние, чтобы она могла эвакуироваться, и затем ее эвакуировать [2]. Достичь этого возможно путем воздействия на несколько звеньев формирования кашлевого рефлекса: снижения секреции слизи, разжижения слизи при ее повышенной вязкости, активации работы реснитчатого эпителия, повышения синтеза сурфактанта.

У детей раннего возраста непродуктивный кашель чаще обусловленный повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением скольжения мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия и сокращения бронхов, слабостью дыхательной мускулатуры [30]. Недостаточная плотность β_2 -адренорецепторов с преобладанием М-холинорецепторов приводит к повышению холинергической чувствительности нервных волокон, обуславливая формирование обструкции дыхательных путей [22].

Гиперпродукция бронхиального секрета является основным патогенетическим механизмом формирования продуктивного кашля. Увеличение продукции слизи является защитной реакцией слизистой оболочки на вторжение патогенных агентов. Однако гиперпродукция слизи из защитного процесса может превратиться в патологический [27,28]. Изме-

нение состава слизи сопровождается снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения концентрации секреторного IgA. Недостаточный уровень мукоцилиарного клиренса не позволяет адекватно освободить дыхательные пути от мокроты, что способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой и формированию биопленок [7]. Американская коллегия врачей — специалистов по грудной клетке впервые признали существование клинически подтвержденного диагноза «Затяжной бактериальный бронхит» (ЗББ) [6]. В качестве основного диагностического критерия ЗББ, при исключении других возможных причин его возникновения, предложили влажный / продуктивный кашель продолжительностью 4 и более недель. Кроме того, рекомендовали учитывать ответ (исчезновение кашля) на антибактериальную терапию амоксициллином/клавуланатом при двухнедельном применении.

К средствам, позволяющим управлять кашлем через изменения количества и свойств бронхиального секрета, относятся мукоактивные препараты.

Из мукоактивных средств в амбулаторной практике в настоящее время активно применяются амброксол, карбоцистеин и АЦЦ. Это препараты с разным механизмом действия в зависимости от основного действующего вещества, но каждый из них обладает в той или иной степени муколитическим, мукорегулирующим и мукокинетическим эффектом [11]. Кроме основных эффектов действия, мукоактивные препараты способны оказывать антиоксидантное, противовоспалительное, противовирусное действие, влиять на продукцию сурфактанта, адгезию возбудителя, биопленку бактерий, стимулировать иммунитет, что позволяет дополнительно воздействовать на все звенья развития ОРВИ нижних дыхательных путей [26]. Некоторые из представленных вспомогательных эффектов действия указывают на целесообразность дифференцированного их назначения при кашле у детей с отягощенным преморбидным фоном и сопутствующей патологией.

Обоснование тактики дифференцированного подхода к выбору мукоактивных препаратов для лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей у детей раннего возраста

Кашель является маркером нарушений в респираторной системе. Непродуктивный

сухой кашель — одна из ведущих жалоб в дебюте ОРВИ нижних дыхательных путей. Непродуктивный сухой кашель не может выполнять своей защитной функции, что является основанием для его усиления путем перевода из сухого непродуктивного во влажный продуктивный.

Амброксол — муколитик непрямого действия, оказывая влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов, и одновременно разжижая его, тем самым усиливает эффективность кашля [4]. Но амброксол в первую очередь обладает мукокинетическим эффектом, непосредственно оказывая стимулирующее влияние на реснички мерцательного эпителия и тем самым восстанавливая мукоцилиарный клиренс [16]. Молекула амброксола — это единственный стимулятор синтеза сурфактанта. При вирусной инфекции препарат способен в 1,5–1,7 раза увеличить его образование [36]. Повышая синтез сурфактанта, амброксол усиливает мукоцилиарный транспорт чужеродных частиц с альвеол и бронхиол к бронхиальному отделу [4]. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта является основанием для использования амброксола у детей первых недель и месяцев жизни. Препарат может подавлять перекисное окисление липидов, таким образом, увеличивать антиоксидантное действие, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, способен оказывать противовоспалительный эффект [4,31]. Путем воздействия на раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, а также снижая концентрацию субстанции P и повышая содержание вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, амброксол способствует подавлению аллергического и неvroгенного воспаления, следовательно, может быть рекомендован при лечении кашля у детей с сопутствующей аллергической патологией [22].

С первых суток от начала заболевания амброксол способен повышать местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторных IgA, IgG в слюне и бронхоальвеолярной жидкости [20,23]. Следует отметить, что у амброксола проявляется и отчетливое иммуномодулирующее действие. Это подтверждается тем, что он повышает уровень эндогенных ингибиторов протеаз в бронхиальном секрете в ранней фазе вирусной инфекции, а также значительно снижает раз-

множение вирусов гриппа, стимулируя выработку сурфактанта, ингибиторов протеаз, IgA и IgG, усиливая выраженность клеточного иммунного ответа [15]. Препарат повышает концентрацию антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, оказывает влияние на формирование биопленок [38].

Согласно рекомендациям украинских и зарубежных ученых, основным показанием к назначению амброксола являются острые и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождаемые нарушением бронхиальной секреции и дренажа слизи из бронхиального дерева [16,32]. Однако выявленные вспомогательные эффекты действия препарата позволяют расширить показания к его назначению, что дает возможность избежать полипрагмазии при лечении детей с ОРВИ. Амброксол — это единственный препарат, который можно рекомендовать детям любого возраста, однако приоритетное значение он имеет у детей 6–12 месяцев, так как в этом возрасте снижение количества сурфактанта является ведущим в формировании тяжелого и продолжительного кашлевого синдрома [26]. Поэтому амброксол в настоящее время занимает позицию основного муколитика при лечении кашля у детей первых двух лет жизни.

Препарат начинает действовать спустя 30 минут после приема, продолжительность действия составляет 6–12 часов.

Эффективность и безопасность амброксола доказана более чем в 100 клинических неконтролируемых или контролируемых двойных слепых исследованиях с участием 15000 взрослых и детей с различными формами острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Во всех исследованиях отмечена хорошая переносимость препарата [14].

Мукорегуляторный эффект является основным видом действия карбоцистеина, который заключается в восстановлении секреторной активности бокаловидных клеток, что приводит к качественной и количественной нормализации их секрета (вне зависимости от их исходного состояния) и, как следствие, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, ускоряется мукоцилиарный клиренс [3,34]. Следует отметить, что в отличие от истинных муколитиков карбоцистеин, как и амброксол, не влияет на структуру слизи, которая находится в дыхательных путях. При их применении отсутствует риск чрезмерного разжижения мокроты [12]. Карбоцистеин оказывает антиок-

сидантное и противовоспалительное действие, что обеспечивает защиту респираторных клеток во время оксидантного стресса, а также способствует более быстрому купированию воспаления. При этом его действие распространяется на придаточные пазухи носа, евстахиеву трубу и полость среднего уха [5]. Карбоцистеин предотвращает адгезию патогенных микроорганизмов, ингибирует проникновение вирусов в эпителиальные клетки носоглотки и респираторного эпителия дыхательных путей и их размножение, восстанавливает секрецию в дыхательных путях иммунологически активного IgA [33,35]. Начало действия препарата составляет 1,5–2 часа, продолжительность действия — 8 часов.

Применение карбоцистеина может быть рекомендовано детям старше 2-летнего возраста с ОРВИ нижних дыхательных путей и патологии ЛОР-органов для повышения эффективности кашля при условии его перевода из сухого / непродуктивного во влажный / продуктивный. По мнению ученых, немуюкоактивные функции, проявляемые карбоцистеином, благоприятно влияют на течение заболеваний, предотвращают присоединение других инфекций, а также позволяют избежать полипрагмазии. Препарат рекомендовано применять с первых дней заболевания [25]. Однако следует отметить, что карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении, несовместим с препаратами, снижающими секрецию бронхиальной слизи.

Эффективность и безопасность применения карбоцистеина при острых и хронических заболеваниях органов дыхания у детей подтверждена с позиции доказательной медицины в рандомизированных и контролируемых исследованиях [8].

Ацетилцистеин является единственным мощным муколитиком прямого действия. Муколитический эффект АЦЦ достигается за счет прямого воздействия на структуру мокроты, имеет место разжижение и облегчение ее выведения из дыхательных путей, при этом ее объем существенно не увеличивается. Препарат восстанавливает работу мерцательного эпителия и тем самым облегчает освобождение дыхательных путей [24]. Поэтому нет необходимости усиливать муколитический эффект дополнительным приемом амброксола или карбоцистеина. Усиление муколитической терапии является причиной более интенсивного разжижения и увеличения объема мокроты,

что может иметь клинически значимое негативное последствие — синдром затопления или заболачивание легких [17]. Муколитический эффект АЦЦ быстрый и выраженный. Сравнительное исследование муколитиков (ацетилцистеин, амброксол) у 259 детей с острой и хронической бронхолегочной патологией показало хороший клинический эффект, однако при назначении амброксола он наступал в более поздние сроки от начала лечения [37]. Благодаря уникальной способности молекулы АЦЦ, препарат эффективен в отношении любого вида мокроты (слизистой, слизисто-гноющей, гнойной), что обосновывает его использование не только при острой, но и хронической патологии любой этиологии [2].

Прямое воздействие на микробный матрикс позволяет рассматривать его как неантибактериальный компонент терапии инфекций, связанных с образованием биопленок [37]. Способность АЦЦ уменьшать жизнеспособность биопленок золотистого стафилококка (через 5 и 48 часов) в сравнении с амброксолом и бромгексином выше в 6–7 раз. Препарат усиливает клиническую эффективность антибактериальной терапии. Результаты проведенных в последние годы научных исследований свидетельствуют, что АЦЦ самостоятельно или в комплексе с антибиотиками способен снизить рост и формирование биопленки через 24, 48 и 72 часа [11,29]. Но следует отметить, что в случае орального применения антибиотиков в сочетании с АЦЦ рекомендуется соблюдать двухчасовой интервал между приемом во избежание возможного взаимодействия с тиоловой группой [18].

Указанные эффекты действия подтверждают целесообразность назначения АЦЦ как при вирусном, так и при бактериальном поражении нижних дыхательных путей и органов дыхания (острый, затяжной бактериальный бронхит, пневмония). Основным показанием к назначению АЦЦ при этих заболеваниях является продуктивный влажный кашель с трудноотделяемой мокротой. Следует отметить, что у детей раннего возраста бывает довольно трудно оценить характер кашля, так как они заглатывают мокроту. Поэтому очень важно при назначении препарата учитывать механизм развития кашля и клинические данные (наличие влажных разнокалиберных хрипов, количество которых уменьшается после прокашливания).

Целью раннего назначения АЦЦ является, прежде всего, быстрый перевод сухого непро-

дуктивного кашля во влажный и продуктивный для минимизации адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, а также для разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств и более легкого удаления из бронхиального дерева [37]. Препарат способен уменьшать адгезию ряда возбудителей к клеткам орофарингеального эпителия [10]. В связи с этим выбор АЦЦ в качестве муколитика у детей с ОРВИ и сопутствующей ЛОР-патологией (хронический риносинусит, аденоидит и др.) вполне оправдан [1]. Целесообразность применения АЦЦ в первые дни заболевания оправдана с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхообструкции [28,29].

Перечисленные эффекты муколитического действия являются важным аргументом в пользу назначения АЦЦ детям с малопродуктивным кашлем с первых дней заболевания [27,28].

В условиях реальной клинической практики у детей раннего возраста ОРВИ и грипп протекают, помимо кашля, с симптомами интоксикации и другими клиническими проявлениями, в связи с чем АЦЦ может быть рекомендован как препарат комплексного действия [22]. Уникальным свойством молекулы АЦЦ является способность оказывать не прямое и прямое антиоксидантное действие. АЦЦ способствует синтезу глутатиона, участвующего в антиоксидантной защите организма от повреждения внешними и внутренними факторами. Как мощный антиоксидант и, соответственно, пульмопротектор защищает органы дыхания от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся при воспалении [13].

Научные исследования, проведенные в последние годы, развеяли миф о способности АЦЦ подавлять местную иммунную защиту, снижать синтез секреторного IgM и лизоцима, но доказали, что на фоне лечения АЦЦ снижается уровень IgE и G4, которые являются косвенными признаками алергизации [11]. Поскольку многие дети раннего возраста с аллергическими реакциями страдают респираторными заболеваниями — это может быть важной информацией.

АЦЦ представляет собой производное природной аминокислоты цистеина, поэтому может применяться у детей раннего возраста. Но для однозначных выводов пока недостаточно данных о применении препарата у детей младше 2 лет [5]. Ввиду возможности развития бронхоспазма при ингаляционном пути введе-

ния, рационально использовать пероральное введение препарата. Действие препарата начинается спустя 30 минут после приема и продолжается около 4 часов.

Противопоказания к применению АЦЦ: бронхиты с обильным отхождением мокроты очень низкой вязкости (бронхорея); заболевания, протекающие с нарушением кашлевого рефлекса или его отсутствием (при поражении центральной и периферической нервной системы); «застойные» бронхиты у детей с врожденными пороками сердца (до подбора адекватной терапии); тяжелое течение бронхообструктивного синдрома.

По заказу PubMed на январь 2019 года более 18 000 работ посвящены АЦЦ. В работах раскрыты вопросы эффективности и безопасности препарата при различных нозологиях и в разные возрастные периоды.

Обзор Кокрановского сотрудничества (20 исследований) с привлечением 1080 детей в возрасте от 2 месяцев до 13 лет с ОРВИ без хронической патологии показал эффективность и безопасность перорального применения АЦЦ, при этом не выявлены случаи заболачивания и возникновения бронхоспазма.

Условия при назначении мукоактивных препаратов:

- больной должен дополнительно к физиологической норме выпивать еще 15–20% жидкости на патологические потери;
- нельзя назначать препараты, обезвоживающие организм (например, мочегонные, слабительные и др.);
- противопоказаны препараты, тормозящие кашлевой рефлекс и накапливающие бронхиальный секрет в дыхательных путях, Н₁ – блокаторы, которые сгущают мокроту;
- применение противокашлевых средств при продуцировании мокроты неоправдано и даже опасно при наличии у ребенка гиперпродукции вязкого секрета, использование противокашлевых препаратов может значительно ухудшить дренажную функцию бронхов, увеличивая вероятность вторичного инфицирования и развития затяжного бактериального бронхита;
- в тех случаях, когда непродуктивный или малопродуктивный кашель резко выражен, имеет упорный мучительный характер и приводит к возникновению рвоты, боли в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов центрально-

го действия детям старше 4 лет может быть оправданным и целесообразным;

- последний прием препаратов должен быть за 3–4 часа до сна;
- через 30–60 минут после приема муколитического препарата необходим эффективный дренаж бронхиального дерева (перкуSSIONный массаж, дыхательная гимнастика, надувание пузырей и др.) [10,17].

Эффект муколитической терапии нельзя оценить мгновенно, необходимо учитывать механизм действия применяемого препарата. Длительность применения мукоактивных препаратов должна составлять не менее 3–7 дней.

Критерии оценки эффективности мукоактивных препаратов:

- динамика кашлевого дренажа (продуктивность кашля, временный интервал в течение которого сухой кашель трансформируется в продуктивный);
- динамика аускультативных изменений в легких;
- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта;
- фебрильный статус.

Для оценки динамики проводимой терапии необходимо определять их эффективность ежедневно в начале и в конце дня.

Выводы

Мукоактивные препараты амброксол, карбоцистеин, АЦЦ занимают ведущее место в терапии кашля. Разжижая мокроту и снижая ее адгезивность, они усиливают эффективность кашля. Это препараты с различным механизмом действия в зависимости от основного действующего вещества, однако каждый из них в той или иной степени обладает муколитическим, мукорегулирующим и мукокинетическим действием. Применение мукоактивных препаратов позволяет обеспечить дополнительные клинические эффекты: антиоксидантный, противовоспалительный, иммуностимулирующий, противовирусный, антимикробный, сурфактантсохраняющий.

Препараты имеют сопоставимую эффективность, однако и специфические особенности, что свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к их назначению.

Обоснована тактика дифференцированного подхода к назначению мукоактивных препаратов при кашле у детей раннего возраста. Мукоактивные препараты как препараты комплексного дей-

ствия целесообразно назначать с первого дня заболевания ОРВИ с учетом анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста, наличия сопутствующей патологии, особенностей клинического течения заболевания, патогенетических механизмов формирования кашля и его характера. Представленные мукоактивные препараты могут быть рекомендованы для перевода сухого / малопродуктивного кашля во влажный / продуктивный. АЦЦ может быть также рекомендован в качестве стартовой терапии при влажном / продуктивном кашле с трудноотделяемой мокротой.

При выборе мукоактивного препарата рекомендовано руководствоваться принципами

рациональной фармакотерапии — использовать по показаниям с учетом безопасности для ребенка и прогнозируемой высокой клинической эффективности.

Использование предложенной тактики дифференцированного подхода к назначению амброксола, карбоцистеина и АЦЦ — препаратов комплексного действия, позволит снизить потребность в назначении дополнительных лекарственных препаратов, улучшить показатели качества жизни ребенка и получить контроль над эффективностью лечения кашля при ОРВИ нижних дыхательных путей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Averbukh VM, Lopatin AS. (2008). Postnazal'nyj sindrom. Consilium Medicum. 10 (10): 101–106. [Авербух ВМ, Лопатин АС. (2008). Постназальный синдром. Consilium Medicum, 10 (10): 101–106].
- Beketova GV, Goryacheva IP. (2017). Mukolitiki v pediatrii-novy'e grani izvestnogo. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 4: 683–696. [Бекетова ГВ, Горячева И.П. (2017). Муколитики в педиатрии — новые грани известного. Педиатрия. Восточная Европа. 4: 683–696].
- Braga PC, Allegra L, Rampoldi C, Ornaghi A, Beghi G. (1990). Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. Respiration. 57 (6): 353–358.
- Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Kolsch S. (2018). Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. Expert Opinion on Drug Safety. 17 (12): 1211–1224. doi: 10.1080/14740338.2018.1533954. Epub 2018. Nov22.
- Chalumeau M, Duijvestijn YC. (2013). Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews: 5. doi: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
- Chang AB et al. (2017). Management of children with chronic wet cough and protracted bacterial bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 151 (4): 884–890.
- Chernyavskii VI. (2013). Bakterial'nie bioplenki i infektsii. Annals of Mechnikov Institute. 1: 86–90. [Чернявский В.И. (2013). Бактериальные биопленки и инфекции. Annals of Mechnikov Institute. 1: 86–90].
- Chistik T. (2014). Simptomaticheskoe lechenie suhogo kashlya pri vospalitel'nykh i allergicheskikh zabolevaniyah verhnih dihatel'nykh. Novini meditsini ta farmatsii. 7–8 (449–500): 3–4. [Чистик Т. (2014). Симптоматическое лечение сухого кашля при воспалительных и аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей. Новини медицини та фармації. 7–8 (449–500): 3–4].
- Chuchalin AG. (2006). Institut pul'monologii: istoriya i osnovny'e nauchny'e napravleniya. Pul'monologiya. 4: 5–9. [Чучалин А.Г. (2006). Институт пульмонологии: история и основные научные направления. Пульмонология. 4: 5–9].
- Geppel NA, Snegotzkaya MN, Nikitenko AA. (2007). Atsetiltistsitejn v lechenii kashlya u detej. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. 2: 35–40. [Геппе НА, Снегоцкая МН, Никитенко АА. (2007). Ацетилцистеин в лечении кашля у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2: 35–40].
- Geppel NA, Soroka ND, Simonova OI, Il'enkova NA, Karpovoj EP, Kovrigina ES, Malakhov AB. (2017). Terapiya kashlya u detej v ambula-
- tornoj praktike. Obzor zasedaniya diskussionnogo kluba. Consilium Medicum. 19 (11): 47–55. [Геппе НА, Сорока НД, Симонова ОИ, Ильенкова НА, Карповой ЕП, Ковригина ЕС, Малахов АБ. (2017). Терапия кашля у детей в амбулаторной практике. Обзор заседания дискуссионного клуба. Consilium Medicum. 19: 11]. doi: 10.26442/2075-1753-19.11.4755.
- Hooper C, Calvert J. (2008). The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 3 (4): 659.
- Kamaltinova EM. (2011). Mukolitiki v praktike pediatria (Mucolytics in pediatric practice). Praktika pediatria (Elektronni resurs). [Камалтинова ЕМ. (2011). Муколитики в практике педиатра. Практика педиатра]. URL: <https://medi.ru/info/5573/>.
- Kardos P, Beeh KM, Sent U, Mueck T, Grater H, Michel MC. (2018). Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. BMC Pharmacology and Toxicology. 19 (1): 40. doi: org/10.1186/s40360-018-0229-y.
- Kido H et al. (2007). Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. Current pharmaceutical design. 13 (4): 405–414.
- Klyachkina IL, Sinopal'nikov AI. (2018). Ambroksol v programme lecheniya khronicheskikh bronkhologichnykh zabolevanij. Prakticheskaya pul'monologiya. 2. [Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. (2018). Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. Практическая пульмонология: 2].
- Kosenko IM. (2013). Kasha' u detej — ratsional'nyi podhod k lecheniyu. Voprosy sovremennoy pediatrii. 12 (1). 141–148. [Косенко ИМ. (2013). Кашель у детей — рациональный подход к лечению. Вопросы современной педиатрии. 12 (1): 141–148].
- Landini G, Di Maggio T, Sergio F, Docquier JD, Rossolini GM, Pallecchi L. (2016). Effect of high N-acetylcysteine concentrations on antibiotic activity against a large collection of respiratory pathogens. Antimicrobial agents and chemotherapy. 60 (12): 7513–7517.
- Lee CS, Jang YJ, Song JS, Song JH, Han ES. (2002). Ambroxol inhibits peroxynitrite-induced damage of α 1-antitrypsinase and free radical production in activated phagocytic cells. Pharmacology & toxicology. 91 (3): 140–149. doi: 10.1034/j.1600-0773.2002.910309.x.
- Malerba M, Ragnoli B. (2008). Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 4 (8): 1119–1129. doi: 10.1517/17425255.4.8.1119.

21. Mescheryakova NN, Belevskii AS. (2016). Lechenie kashlya za predelami klinicheskikh rekomendatsii. *Astma i allergiya*. 4: 21–24. [Мещерякова НН, Белевский АС. (2016). Лечение кашля: за пределами клинических рекомендаций. Астма и аллергия. 4: 21–24].
22. Okhotnikova EN. (2016). Sovremennyye vozmozhnosti kompleksnogo vozdeystviya mukoaktivnoy terapii bronkhoobstruktivnogo sindroma u detej. *Sovremennaya pediatriya*. 2: 78–83. [Охотникова ЕН. (2016). Современные возможности комплексного воздействия мукоактивной терапии бронхообструктивного синдрома у детей. Современная педиатрия. 2: 78–83].
23. Paleari D, Rossi GA, Nicolini G, Olivieri D. (2011). Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert opinion on drug discovery*. 6 (11): 1203–1214. doi: 10.1517/17460441.2011.629646.
24. Protsyuk RG, Vlasova GI. (2014). Milliarniy tuberkulez u detej i vzroslih (klinicheskaya lektsiya). *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 3 (07): 153–159. [Процюк РГ, Власова ГИ. (2014). Милиарный туберкулез у детей и взрослых (клиническая лекция). Часть 2. Педиатрия. Восточная Европа. 3 (7): 153–159].
25. Rechkina OO. (2019). Efekty' karbocysteyinu pry' hvorobax organiv dyhannya. *Oglyad literatury'. Zdorov'ye dytyny*. 14 (8): 66–72. [Речкина ОО. (2019). Эффекты карбоцистеину при хворобах органів дихання. Огляд літератури. Здоров'я дитини. 14 (8): 66–72].
26. Scaglione F, Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*, 12, 1179550618821930. doi.org/10.1177/1179550618821930.
27. Simonova OI. (2011). Osobennosti primeneniya mukolitikov pryamogo tipa deystviya v praktike pediatrii. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 10 (1): 153–159. [Симонова ОИ. (2011). Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра. Вопросы современной педиатрии. 10 (1): 153–159].
28. Simonova OI. (2014). Mukolitiki dlya detej: slozhnie voprosi, vazhnie otveti. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 13 (1): 26–32. [Симонова ОИ. (2014). Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы. Вопросы современной педиатрии. 13 (1): 26–32].
29. Simonova OI. (2015). Prostie otveti na slozhnie voprosy o mukolitikah dlya detej (Simple answers to complex questions about mukolitiki for children). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 14 (4): 509–513. [Симонова ОИ. (2015). Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии. 14 (4): 509–513].
30. Soldatova OV. (2015). E'fektivnost' mukoaktivnoy terapii pri zabolevaniyakh organov dykhaniya: Lazolvan® v lechenii kashlya u detej s rozhdeniya. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa*. 3: 127–137. [Солдатова ОВ. (2015). Эффективность мукоактивной терапии при заболеваниях органов дыхания: Лазолван® в лечении кашля у детей с рождения. Педиатрия. Восточная Европа. 3: 127–137].
31. Su X, Wang L, Song Y, Bai C. (2004). Inhibition of inflammatory responses by ambroxol, a mucolytic agent, in a murine model of acute lung injury induced by lipopolysaccharide. *Intensive care medicine*. 30 (1): 133–140. doi: 10.1007/in.2016.16.3.165.
32. Vysochina IL, Abaturov AE. (2019). Kasha' u detej: rasprostranennost' i znachenie v ambulatornoj praktike. *Bezopasnost' molekuly' ambroksola kak osnova vy'bora lecheniya. Zdorov'e rebenka*. 14 (7): 47–54. [Высочина ИЛ, Абатуров АЕ. (2019). Кашель у детей: распространенность и значение в амбулаторной практике. Безопасность молекулы амброксола как основа выбора лечения. Здоровье ребенка. 14 (7): 47–54].
33. Wang W, Zheng JP, Zhu SX, Guan WJ, Chen M, Zhong NS. (2015). Carbocysteine attenuates hydrogen peroxide-induced inflammatory injury in A549 cells via NF-κB and ERK1/2 MAPK pathways. *International immunopharmacology*. 24 (2): 306–313. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.018.
34. Yamaya M, Nishimura H, Shinya K, Hatachi Y, Sasaki T, Yasuda H, Deng X. (2010). Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 299 (2): L160-L168. doi: 10.1152/supplung.00376/2009/.
35. Yamaya M, Nomura K, Arakawa K, Nishimura H, Lusamba Kalonji N, Kubo H, Kawase T. (2016). Increased rhinovirus replication in nasal mucosa cells in allergic subjects is associated with increased ICAM-1 levels and endosomal acidification and is inhibited by L-carbocysteine. *Immunity, Inflammation and Disease*. 4 (2): 166–181.
36. Yang B et al. (2002). Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *European Respiratory Journal*. 19 (5): 952–958.
37. Zaitseva OV. (2015). Osobennosti terapii kashlya u detej. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 10 (10): 68–74. [Зайцева ОВ, Зайцева СВ, Локшина ЭЭ. (2015). Особенности терапии кашля у детей. Вопросы практической педиатрии. 10 (1): 68–75.].
38. Zy'kov KA, Agapova OYu, Sokolov EI. (2014). Novyye vozmozhnosti primeneniya ambroksola v pul'monologii: vliyanie na bioplenki. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 1: 27–32. [Зыков КА, Агапова ОЮ, Соколов ЕИ. (2014). Новые возможности применения амброксола в пульмонологии: влияние на биопленки. Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 1: 27–32].

Відомості про авторів:

Мокія—Сербіна Світлана Олексіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Литвинова Тетяна Валеріївна — доц. каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Заболотня Наталя Іванівна — асистент каф. педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Гордєєва Аліса Андріївна — дитячий алерголог, лікар відділення дитячої пульмонології КУ «Міська клінічна лікарня №8» КМР». Адреса: м. Кривий Ріг, вул. С. Колачевського, 55.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2020 р., прийнята до друку 7.12.2020 р.