



Доц. Г.И. Кочуев, проф. М.Н. Кочуева, проф. А.Н. Корж
Харьковская медицинская академия последипломного образования

Место муколитиков в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей

Болезни органов дыхания до настоящего времени представляют собой серьезную медико-социально проблему во всем мире, поскольку по удельному весу в структуре общей смертности населения занимают одно из ведущих мест, а экономический ущерб, вследствие высокой заболеваемости и инвалидизации больных, огромен. По данным официальной статистики на долю патологии органов дыхания приходится около 40% всех случаев заболеваемости, а в структуре причин обращаемости за медицинской помощью их удельный вес составляет от 29,2 до 43,5% среди взрослых и от 65,4 до 83,8% — среди детей.

Наиболее распространенными формами болезней органов дыхания являются острые заболевания: острые респираторно-вирусные инфекции, острый бронхит и пневмония, составляющие соответственно 94,2; 4,0; 1,8%, среди взрослого населения и 96,6; 2,9; 0,5% — среди детского населения.

Не меньшую проблему также представляет собой высокая распространенность хронических респираторных заболеваний (ХРЗ). В настоящее время в мире от них страдают более 1 миллиарда людей разных возрастных категорий.

Прогноз экспертов ВОЗ до 2020 года свидетельствует, что хронические заболевания легких (бронхиальная астма и респираторные аллергии, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), профессиональные заболевания легких, легочная гипертензия и др.) станут не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но и

войдут в число лидирующих причин смертельных исходов. Тремя основными причинами лет жизни, потерянных из-за преждевременной смерти, являются ишемическая болезнь сердца, инфекции нижних дыхательных путей (такие, как пневмония) и инсульт [1]

За сутки через легкие проходит около 12 000 л холодного и загрязненного воздуха, при этом в дистальных отделах оседает 50% частиц диаметром ~ 5 мкм и 70% диаметром ~ 2 мкм (бактериальные клетки имеют диаметр ~ 0,5 — 3 мкм). Частицы, имеющие диаметр < 0,5 мкм выдыхаются.

Одним из основных факторов патогенеза респираторных заболеваний является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что связано чаще всего с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно—респираторной функции легких, а возможное инфицирование — к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Кроме того, у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания продуцируемый вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях (рис. 1) [2]. В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

Воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве всегда сопровождается компенсаторным увеличением слизиобразования. Однако на фоне гипер-

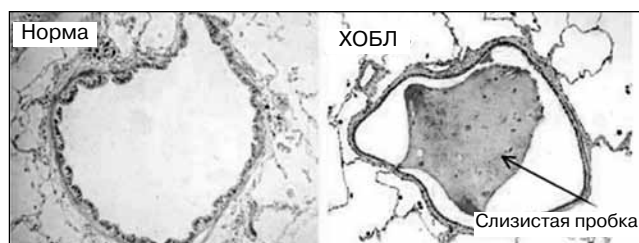


Рис. 1. Слизистая пробка в просвете мелких дыхательных путей у больного ХОБЛ

продукции слизи изменяется и состав трахеобронхиального секрета: уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов), что и приводит к увеличению вязкости мокроты. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее проксимально-продвижения по респираторному тракту.

Секрет дыхательных путей является комплексной смесью жидкой составляющей (вода, ионы и растворимые медиаторы), клеток воспаления и муцинов. По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: более жидкой (золь) и гелеобразной, нерастворимой. Гель имеет фибриллярную структуру и образуется преимущественно за счет местно синтезированных макромолекулярных гликопротеиновых комплексов муцинов, сцепленных дисульфидными мостиками. Золь покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток, каждая из которых содержит 200 ресничек. В этом слое реснички мерцательно-эпителия совершают колебательные движения и передают свою кинетическую энергию наружному слою — гелю. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм в 1 мин, в норме за сутки транспортируется от 10 до 100 мл бронхиального секрета, который, попадая в глотку, проглатывается.

Накопление секрета внутри просвета дыхательных путей может являться результатом повышенной продукции и секреции муцина [3], сниженного мукоцилиарного клиренса [4] и / или сниженной деградации муцина в дыхательных путях [5]. Воспаление приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции, изменению состава и биофизических свойств секрета дыхательных путей [6].

Воспалительные клетки, особенно нейтрофилы, которые мигрируют в дыхательные пути для борьбы с инфекционными агентами, выделяют провоспалительные медиаторы, которые повреждают эпителий и привлекают еще больше воспалительных клеток. Кроме того, вследствие гибели нейтрофилов также высвобождается дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) [7] и филаменты актина (F-актина). ДНК и F-актин полимеризуются, формируют вторичную ригидную «сеть» внутрибронхиального секрета [8, 9].

Повышение количества и вязкости секрета приводят к развитию обструкции дыхательных путей вследствие нескольких механизмов:

- повышение продукции слизи и, как следствие, интралюминальная окклюзия дыхательных путей [10];
- утолщение эпителия с уменьшением площади просвета дыхательных путей [11];
- повышение содержания слизи в просвете дыхательных путей с нарушением поверхностного натяжения, что может приводить к развитию экспираторного коллапса [12].

Повышение вязкости слизи не только нарушает дренажную функцию бронхов, но и снижает систему местной защиты дыхательных путей. Установлено, что при увеличении вязкости секрета в нем снижается содержание секреторного Ig A и ряда других иммуноглобулинов.

Для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерно изменение реологических свойств мокроты, гиперпродукция секрета и снижение мукоцилиарного транспорта (клиренса). Как следствие, развивается кашель, физиологическая роль которого состоит в очищении дыхательных путей и поддержании воздухоносности респираторного тракта. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты.

Мокротой называется экспекторированный (откашливаемый) секрет из нижних дыхательных путей. Выделение мокроты является частым признаком многих бронхолегочных заболеваний. Данный признак свидетельствует о наличии повышенной продукции бронхиального секрета или нарушении мукоцилиарного клиренса, что является важным звеном патогенеза таких заболеваний, как ХБ, ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктазы и инфекции нижних дыхательных путей и других.

Учитывая роль нарушений транспорта трахеобронхиального секрета в формировании заболеваний органов дыхания одной из ведущих задач терапии является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и улучшение дренажных свойств дыхательных путей. В настоящее время препараты, применяемые для удаления мокроты, делят на две основные группы: секретомоторные (стимулирующие отхаркивание) и муколитические (разжижающие бронхиальный секрет).

Препараты, оказывающие влияние на свойства бронхиального секрета — мукоактивные препараты включают лекарственные средства с различными механизмами действия: муколитики (разрушают полимерные связи бронхиального секрета), мукокинетики (усиливают мукоцилиарный транспорт), экспекторанты (повышают гидратацию секрета) и мукорегуляторы (регулируют метаболизм компонентов секрета).

Мукоактивные препараты уменьшают вязкость мокроты, улучшают мукоцилиарный транспорт и уменьшают адгезию бактерий (таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Действие мукоактивных препаратов не ограничивается только их влиянием на компоненты бронхиального

секрета. Некоторые из них обладают противовоспалительными, а также прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами [13, 14]. Прямые антиоксидантные свойства мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеина (NAC), карбоцистеина, амброксола) связаны с их способностью к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [14, 15].

Одним из наиболее часто используемых мукоактивных препаратов для терапии больных острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями является амброксол — лекарственное средство, которое относится к классу мукокинетиков (табл. 1). Амброксол стимулирует синтез и высвобождение сурфактанта из альвеолоцитов II типа. В нескольких исследованиях было продемонстрировано значение сурфактанта как фактора, снижающего адгезию секрета к бронхиальной стенке и таким образом улучшающего его транспорт, а также являющегося механизмом защиты от агрессии микроорганизмов и ирритантов. Кроме того, доказанными свойствами амброксола являются усиление продукции жидкого секрета подслизистыми железами, деполимеризация кислых мукополисахаридов и стимуляция мукоцилиарного транспорта [16].

Таблица 1

Свойства амброксола

Свойства амброксола
• Стимулирует выработку сурфактанта
• Стимулирует продукцию жидкого секрета подслизистыми железами
• Улучшает мукоцилиарный транспорт
• Вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов
• Повышает концентрацию антибиотиков (β-лактамов, макролидов) в бронхиальном секрете
• Снижает бронхиальную гиперреактивность
• Обладает антиоксидантными свойствами
• Обладает противовоспалительными свойствами
• Снижает продукцию эластазы
• Нарушает структуру биопленок
• Обладает антифибротическим действием

Данные итальянского рандомизированного многоцентрового исследования AMETHIST свидетельствуют о благоприятном влиянии терапии амброксолом на пациентов с «бронхитическим» фенотипом ХОБЛ — с кашлем и затруднением откашливания мокроты (доля пациентов без обострений к концу года терапии в группах амброксола и плацебо составила 63% и 38% соответственно; $p = 0,038$) [17].

В экспериментальном исследовании на животных было изучено влияние амброксола на биопленки, сформированные мукоидными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* [18]. Показано нарушение микроструктуры биопленок после использования амброксола. Число бактериальных колоний в интубационных трубках в группе животных, леченных амброксолом, было значительно ниже, по сравнению с группой плацебо на 4й и 7й день от начала терапии ($p < 0,05$). Патологические изменения в легких животных были менее выражены на фоне активной

терапии. Цитокиновый ответ, в частности уровень интерферона (INF- γ) и отношение INF- γ к содержанию интерлейкина-10, также был менее выражен после терапии амброксолом.

Хорошо изучены и доказаны противовоспалительные свойства амброксола. Оказалось, что амброксол угнетает продукцию супероксид-аниона и молекул хлорноватистой кислоты из активированных нейтрофилов. Амброксол более эффективно, по сравнению с бромгексинам, снижает высвобождение эластазы и миелопероксидазы из активированных нейтрофилов и предотвращает инактивацию $\alpha 1$ -антитрипсина нейтрофилами [19].

В настоящее время в лечении бронхолегочной патологии также широко используется муколитик карбоцистеин и ацилцистеин [20].

По химической структуре Ацетилцистеин является производным аминокислоты цистеина. Муколитическое действие препарата обусловлено способностью его свободной сульфгидрильной группы расщеплять внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеинов и уменьшению вязкости слизи. Ацетилцистеин обладает мукорегуляторной активностью благодаря увеличению секреции бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов и снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов вследствие уменьшения вязкости мокроты и увеличения мукоцилиарного клиренса [21].

Доказана способность ацилцистеина нейтрализовать свободнорадикальные группы, что имеет особое значение при воспалительных заболеваниях легких [22], когда резко усиливаются окислительные процессы в легочной ткани. Это приводит к снижению уровня внутриклеточного глутатиона, что, в свою очередь, сопровождается нарушением функции сурфактанта и усилением активности цитокинов — медиаторов воспаления. При уменьшении концентрации глутатиона или возросшей потребности в нем его уровень можно увеличить за счет доставки цистеина из экзогенного Ацетилцистеина, чем и объясняются дополнительные преимущества его использования при воспалительных заболеваниях легких [23]. Прямое антиоксидантное действие Ацетилцистеина обусловлено наличием свободной сульфгидрильной (тиоловой) группы, способной непосредственно взаимодействовать с электрофильными окислительными токсинами и нейтрализовать их.

Таким образом, Ацетилцистеин защищает клетки организма от влияния свободных радикалов как путем прямой реакции с ними, так и поставляя цистеин для синтеза глутатиона — важного фактора химической детоксикации.

Достоверное снижение частоты обострений и ослабление симптомов хронического бронхита при приеме Ацетилцистеина внутрь в суточной дозе 400—600 мг в течение 12—24 нед было продемонстрировано в мета-анализах, проведенных по результатам 19 двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследований [24, 25]. По результатам

исследования BRONCUS (Bronchitis Randomised On NAC Cost Utility Study), применение Ацетилцистеина больными хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней и тяжелой стадии, не получающими ингаляционных глюкокортикостероидов [26], позволило снизить частоту обострений на 22% в год в сравнении с таковой при приеме плацебо ($p=0,02$).

В исследовании IFIGENIA (Idiopathic pulmonary fibrosis international group exploring N-acetylcysteine I Annual) доказана безопасность и эффективность высоких доз Ацетилцистеина при долгосрочной терапии (1800 мг/сут в течение 12 мес) больных с идиопатическим легочным фиброзом [27]. В данном исследовании Ацетилцистеин назначался в дополнение к базовой терапии глюкокортикостероидами и азатиоприном, при этом достоверно реже отмечались миелотоксические нежелательные эффекты азатиоприна.

У курильщиков без клинических признаков ХОБЛ прием Ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут сопровождается улучшением клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и повышением фагоцитарной активности макрофагов, уменьшением продукции супероксиданиона и уровней маркеров воспаления [28].

Перспективное направление представляет использование в одной лекарственной форме комбинации сразу нескольких средств, воздействующих на различные патогенетические механизмы нарушений продукции секрета в трахеобронхиальном дереве, его состава и дренажных функций бронхиального дерева. Сочетание таких свойств в одном препарате способствует более эффективному улучшению мукоцилиарного клиренса и одновременному уменьшению выраженности клинической симптоматики, а также повышению приверженности к терапии, что особенно актуально в амбулаторной практике.

Следует отметить, что комбинация амброксола и ацилцистеина определяет оптимальную коррекцию наиболее важных нарушений в секретообразовании бронхиальных желез, нормализацию его состава, восстановление адекватности дренажных функций дыхательных путей. В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины среди многих лекарственных средств с муколитическим и мукорегуляторным действием, используемых в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы у взрослых и детей, высокую терапевтическую эффективность показал препарат ПульмоБРИЗ® (MoviHealth, Швейцария), в состав которых входят амброксола гидрохлорид и ацилцистеин.

Еще одной интересной комбинацией является препарат ПульмоЛОР® (MoviHealth, Швейцария), содержащий сочетание амброксола гидрохлорида и лоратадина. Это лекарственное средство эффективно у пациентов с кашлем, имеющих респираторную аллергию, или у больных, у которых на фоне бронхиальной астмы появился кашель, связанный с вирусно-бактериальной инфекцией. Фиксированная комбинация амброксола и лоратадина обеспечивает бронхолитическое, противоаллергическое, противовоспалительное, мукокинетическое и сурфактант-

сохраняющее действие. Амброксол стимулирует естественную защиту легких путем увеличения макрофагальной активности лейкоцитов, уменьшает гиперреактивность бронхов вследствие угнетения выделения провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1, фактора некроза опухоли) и обеспечивает тканевое связывание медиаторов воспаления. Лоратадин устраняет спазм мышечной стенки бронхов, уменьшает отек и чувствительность бронхов к гистамину.

Состав, формы выпуска и режим дозирования препаратов ПульмоБРИЗ® и ПульмоЛОР® приведены в таблице 2.

Таблица 2

Состав, формы выпуска и режим дозирования комбинированных препаратов ПульмоБРИЗ® и ПульмоЛОР® (MoviHealth, Швейцария)

ПульмоБРИЗ®	
Состав	Амброксола гидрохлорид 30 мг Ацилцистеин 200 мг
Форма выпуска	Таблетки, саше (порошок для приготовления оральной суспензии)
Схема приема	Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 табл (или саше) 3 раза в день 5-7 дней
ПульмоЛОР®	
Состав	Амброксола гидрохлорид 60 мг Лоратадин 5 мг
Форма выпуска	Таблетки, порошок для приготовления оральной суспензии
Схема приема	Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 табл 2 раза в сут. или суспензия по 5 мл 2 раза в сут. (детям 6—12 лет: 2,5 мл 2—3 раза в сутки) 7—10 дней

Учитывая вышеизложенное, представляется обоснованным и целесообразным использование лекарственного средства ПульмоЛОР® в терапии пациентов с сопутствующей аллергической патологией, особенно с аллергическим ринитом и другими признаками респираторной аллергии. Лоратадин, входящий в состав этого препарата является неседативным селективным блокатором периферических гистаминовых H₁рецепторов и оказывает быстрый и выраженный антигистаминный эффект.

В отличие от антигистаминных препаратов I поколения (димедрол, супрастин и др.), которые имеют выраженное воздействие на M-холинорецепторы, что приводит к «подсушивающему» действию на бронхиальное дерево и является нежелательным при наличии у больных густого и вязкого бронхиального секрета, лоратадин не влияет на вязкость мокроты, что более предпочтительно при наличии синдрома бронхообструкции. Таким образом использование комбинированных препаратов ПульмоБРИЗ® и ПульмоЛОР® в комплексной терапии позволяет получать выраженный положительный эффект у большинства пациентов с острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта в самых различных клинических ситуациях.

Принципы дифференцированного назначения этих препаратов представлены в таблице 3.

Дифференцірованне назначення комбінованих препаратів ПульмоБРИЗ® і ПульмоЛОР® (MoviHealth, Швейцарія) при захворюваннях органів дихання

ПульмоБРИЗ® ↓	ПульмоЛОР® ↓
<p>Пацієнти з гострими і хронічними захворюваннями дихательних шляхів з порушенням бронхіальної секреції і затриманням евакуації секрету і не мають тягарного анамнезу в стосунку респіраторної алергії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гострий і хронічний бронхіт; • ХОЗЛ; • пневмонії; • бронхоектатична хвороба; • бронхіальна астма; • муковісцидоз; • тютюнокуріння 	<p>Пацієнти з гострими захворюваннями дихательних шляхів і ЛОР органів, якими ознаки респіраторної алергії:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гострий бронхіт, • гострий синусит, • гострий середній отит у пацієнтів з алергічним ринітом
<p>Пацієнти з гострими і хронічними захворюваннями дихательних шляхів і супутньої патологією ЛОР з виділенням в'язкого секрету:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хронічний синусит; • риніт; • фарингіт і ларингіт з ознаками субатрофії слизової; • синдром постназального затікання 	<p>Пацієнти з загостренням хронічних захворювань ЛОР органів і наявністю алергічного риніту (сезонного або круглодобового)</p> <p>Пацієнти з загостренням хронічних захворювань дихательних шляхів, гіперреактивністю бронхів і ознаками респіраторної алергії (алергічний риніт) з порушенням бронхіальної секреції і мукоциліарного кліренсу на фоні ОРВИ</p>

Мукоактивні препарати ПульмоБРИЗ® і ПульмоЛОР® можуть розглядатися як безпечні і ефективні лікарські засоби для лікування хворих з різноманітною гострою і хронічною респіраторною патологією і демонструють свій клінічний ефект у хворих з симптомами підвищеної продукції мокроты, схильних до розвитку загострень і ускладнень, таких як запалення придаточних пазух носа, а також мають тягарний алергологічний анамнез.

Список літератури

1. Алексеенко С. Н., Дробот Е. В.// Профилактика заболеваний. — Академия Естествознания. — 2015. — 235 с.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645—2653.
3. Burgel P.R., Nadel J.A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. Eur. Respir. J. 2008; 32: 1068—1081.
4. Randell S.H., Boucher R.C. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2006; 35: 20—28.
5. Innes A.L., Carrington S.D., Thornton D.J. et al. Ex vivo sputum analysis reveals impairment of protease-dependent mucus degradation by plasma proteins in acute asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180: 203—210
6. Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion. Ann. Med. 2006; 38: 116—125.
7. Lethem M.I., James S.L., Marriott C., Burke J.F. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. Eur. Respir. J. 1990; 3: 19—23.
8. Tomkiewicz R.P., Kishioka C., Freeman J., Rubin B.K. DNA and actin filament ultrastructure in cystic fibrosis sputum. In: Baum G.L., Priel Z., Roth Y. et al., eds. Cilia, mucus, and mucociliary interactions. New York: Dekker; 1998. 333—341.
9. Shah S.A., Santago P., Rubin B.K. Quantification of biopolymer filament structure. Ultramicroscopy 2005; 104: 244—254.
10. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 2645—2653.
11. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. Eur. Respir. J. 2007; 30: 134—155.
12. Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways. Respir. Physiol. 1970; 8: 191—203.
13. van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. Am. J. Physiol. 1999; 276: L289—L296.
14. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. Respiration 1986; 50: 31—42.
15. Gillissen A. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. Respir. Med. 1998; 92: 609—623.
16. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol. Eur. J. Med. Res. 2008; 13: 557—562.
17. Malerba M., Ponticello A., Radaeli A. et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). Pulm. Pharmacol. Ther. 2004; 17: 27—34.
18. Li F., Wang W., Hu L. et al. Effect of ambroxol on pneumonia caused by pseudomonas aeruginosa with biofilm formation in an endotracheal intubation rat model. Chemotherapy 2011; 57: 173—180.
19. Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M. et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: Evidence for a multistep mechanism. Br. J. Pharmacol. 2003; 140: 736—742.
20. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Заплатников А.А. Тактика выбора и особенности применения противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств в педиатрической практике // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 1.

21. Zheng C. H., Ahmed K., Rikicomi N., Marrinez G., Nagaiake T. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells // *Microbiol. Immunol.* — 1999; 43 (2): 107—113.
22. Aruoma O. I., Halliwell B., Hoey B. M., Bucler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // *Free Radic. Biol. Med.* — 1989; 6 (6): 593—597.
23. Morris P. E., Bernard G. R. Significance of glutathione in lung disease and implications for therapy // *Amer. J. Med. Sci.* — 1994; 307: 119—127.
24. Grandjean E. M., Berthet P. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials // *Clin. Ther.* — 2000; 22: 209—221.
25. Stey C. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // *Eur. Respir. J.* — 2000; 16: 253.
26. Decramer M., Rutten-van Mziken M., Dekhuijzen P. N. R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo controlled Trial // *Lancet.* — 2005, apr 30; 365: 1552—1560.
27. Demedts M., Behr J. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Eng. J. Med.* — 2005; 353: 2229—2242.
28. Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables // *Eur. Respir. J.* — 1988; 1: 832—838.

Місце муколітиків в комплексній терапії запальних захворювань дихальних шляхів

Доц. Кочуєв Г.І., професор Кочуєва М.М., професор Корж О.М.

Харківська медична академія післядипломної освіти

У роботі представлені сучасні дані про клінічну ефективність муколітиків в лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів. Описано механізми впливу ацільцистеїну та амброксолу на мукоциліарний транспорт, а також ефективність і диференційовані показання до призначення комбінованих препаратів ПульмоБриз і ПульмоЛор при захворюваннях респіраторного тракту.

Ключові слова: запальні захворювання дихальних шляхів, мукоциліарний транспорт, муколітична терапія, амброксол, ацільцистеїн, ПульмоБриз, ПульмоЛор.

The Place Of Mucolytics In The treatment Of Inflammatory Respiratory Diseases

Associate Professor GI Kochuev, Professor MN Kochueva, Professor AN Korzh

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

In the work there are presented modern data on clinical effectiveness of mucolytics in the treatment of inflammatory respiratory diseases. There are described the mechanisms of impact of acilcystein and ambroxol on mucociliary transport, as well and differentiated indications for prescription of combined drugs PulmoBriz and PulmoLor at diseases of the respiratory tract.

Key Words: inflammatory respiratory diseases, mucociliary transport, mucolytic therapy, ambroxol, acilcystein, PulmoBriz, PulmoLor.

Контактна інформація: Кочуєва Марина Миколаївна — професор кафедри терапії та нефрології ХМАПО, доктор медичних наук, м. Харків, вул. Балакірева, 3а, м. т. (050) 303-07-11, e-mail: kochuevamarina@mail.ru.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2017 р.