

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

**В.В. Бережной, Н.П. Гяделова**

## **Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы)**

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):57-66; doi10.15574/SP.2015.72.57

*Кашель является наиболее частым симптомом респираторных заболеваний у детей. Симптом кашля требует дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики с учетом этиологии, возрастных особенностей респираторного тракта у детей и патогенетических механизмов развития кашля. В статье представлен обзор литературы по использованию мукорегуляторного препарата Флюдитек при заболеваниях органов дыхания у детей.*

**Ключевые слова:** кашель, дети, мукоактивные препараты, карбоцистеин, Флюдитек.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются одной из наиболее важных проблем педиатрии. По данным статистики, они занимают первое место в мире среди всех инфекционных заболеваний и составляют 95% всех случаев инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), в среднем в течение года ребенок первого года жизни имеет от 2 до 12 эпизодов ОРВИ, каждый школьник болеет за эпидсезон 4–5 раз; ребенок дошкольного возраста — 6 раз. Около 50% случаев гриппа и ОРВИ приходится на долю детей до 14 лет [12,65,72]. Кроме высокой заболеваемости среди детского населения актуальность проблемы ОРВИ в педиатрии обусловлена еще и повышенным риском развития всевозможных осложнений, чаще всего в виде присоединения вторичной бактериальной инфекции, поскольку частые респираторные инфекции приводят к структурным изменениям слизистой оболочки дыхательных путей, срыву адаптационных механизмов защиты и формированию ранней хронической патологии [17]. Чем меньше возраст ребенка, тем больше у него вероятность возникновения осложнений.

Клинические варианты течения острых респираторных инфекций (ОРИ) очень разнообразны и характеризуются поражением всех отделов респираторного тракта. Различные клинические формы ОРИ, начиная от ринитов/риносинуситов и заканчивая вирусными пневмониями, характеризуются определенным симптомокомплексом. Однако кашель является одним из самых частых проявлений ОРИ, в том числе ОРВИ и, согласно статистике, возглавляет список самих частых жалоб родителей на приеме у педиатра или семейного врача [66].

Кашель — это рефлекторный акт, направленный на очищение дыхательных путей, как правило, происходит при закрытой голосовой щели и имеет характерный звук [1].

Классификация кашля по продолжительности симптома является несколько условной. Согласно положениям Адаптированного клинического руководства по кашлю (2015), кашель длительностью до трех недель определяется как острый, а кашель, длящийся более 8-ми недель, определяется как хронический. В отечественной литературе преимущественно используют следующую классификацию кашля [25]:

- по течению (острый — до 3 недель, затяжной — 3–8 недель, хронический — более 8 недель);
- по характеру выделения мокроты (сухой и продуктивный);
- по интенсивности (покашливание, редкий, частый);
- по продолжительности (периодический, постоянный);

- по тембру (поверхностный, лающий, битональный, сильный, беззвучный).

Наиболее частой причиной острого и подострого кашля у детей являются: ОРВИ, вызванная респираторно-синцициальным вирусом, вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, респираторным коронавирусом, метапневмавирусом, бокавирусом, риновирусом [2,69,74]; острый и рецидивирующий бронхит; пневмония, плеврит; заболевания верхних дыхательных путей (постназальный затек при риносинуситах/риносинуситах, ринофарингитах, аденоидитах, ларингиты/ларинготрахеиты) [69]; аспирация инородного тела; коклюш [30,50].

С позиции патофизиологии кашель представляет собой дополнительный механизм очищения дыхательных путей при несостоятельности мукоцилиарного клиренса, возникающего под воздействием любого повреждающего фактора (как инфекционного, так и неинфекционного) на слизистые оболочки дыхательных путей. Однако кашель выполняет защитную функцию только при определенных реологических свойствах мокроты и отсутствии препятствия для ее эвакуации.

Мукоцилиарный клиренс — главный механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, один из основных механизмов системы местной защиты органов дыхания и обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта [50]. Двумя основными компонентами мукоцилиарного клиренса является слой слизи, покрывающий слизистую оболочку, и погруженные в него подвижные реснички клеток мерцательного эпителия. Образование бронхиального секрета (слизи) является одним из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Источником образования бронхиального секрета являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Бронхиальный секрет состоит 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 содержит электролиты, сывороточные компоненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы покрывает апикальные поверхности мукоцилиарных клеток. Значение обоих слоев отличается: на геле оседают частицы из вдыхаемого воздуха, а золь покрывает большую часть реснички, облегчая ее движение [29,74].

К числу основных факторов патогенеза респираторной патологии относится нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что чаще всего связано с избыточ-

ным образованием и/или повышением вязкости бронхиальной слизи. Воспаление является пусковым механизмом, приводящим к нарушению мукоцилиарного транспорта, ухудшению дренажа дыхательных путей и возникновению кашля, развитию бронхиальной обструкции, снижению местных защитных механизмов, оно создает условия для бактериальной инфекции. Прогрессирование воспалительного процесса протекает с продукцией вязкой слизи, увеличением в ней нейтральных гликопротеинов и фракции геля, повышением вязкоэластичных свойств бронхиального секрета. [26,50]. Трансформация слизистой мокроты в слизисто-гнойную и гнойную сочетается с еще большим повышением вязкости, обусловленным нарастанием количества нейтральных муцинов. Наряду с объемом и вязкостью меняются эластические и адгезивные свойства мокроты вследствие активности протеолитических ферментов бактерий и собственных лейкоцитов, а также нарушения целостности слизистой оболочки бронхов [21,26,50].

Говоря о проблеме кашля в педиатрической практике, нельзя не учитывать анатомо-физиологические особенности дыхательного тракта у детей, которые накладывают отпечатки на формирование клинических проявлений и течение заболевания в целом, в том числе влияют на характер кашля:

- преобладание более плотного гелевого слоя бронхиального секрета над золевым, его повышенная вязкость вследствие высокого содержания сиаловой кислоты;
- относительно большее, чем у взрослых, количество бокаловидных клеток на единицу площади слизистой оболочки и ее обильная васкуляризация;
- трахея и бронхи имеют относительно и абсолютно узкий просвет, движение в бронхиолах более медленное, чем в бронхах, что способствует застою слизи и обуславливает частые закупорки слизистыми пробками, частые бронхолиты у детей грудного возраста;
- вследствие слабого развития дыхательной мускулатуры, мышечных и эластичных волокон бронхиального каркаса отмечаются слабость и неэффективность кашлевых толчков у детей младшего возраста [30].

В совокупности эти особенности обуславливают склонность к гиперпродукции слизи, отеку и сужению просвета дыхательных путей при воспалении. Чем младше ребенок, тем менее эффективный у него кашель, и тем труднее ему откашлять мокроту, что предрасполагает к присоединению вторичной микрофлоры и развитию осложнений.

Лечение кашля у детей следует начинать с устранения его причины, следовательно, эффективность терапии прежде всего зависит от правильно и своевременно установленного диагноза заболевания. Однако необходимость лечения собственно кашля, как симптома, то есть назначения так называемой противокашлевой терапии, возникает только тогда, когда пациента беспокоит сухой навязчивый, изнуряющий кашель, значительно нарушающий самочувствие и состояние [18,19,21,47,48]. При влажном кашле подавление кашля недопустимо.

Когда речь идет о продуктивном кашле (с отхождением различной мокроты — слизистой, слизисто-гнойной, гнойной), следует иметь в виду, что в части случаев он может оказаться несостоятельным (неэффективным), т.е. не выполняющим в достаточной мере дренажную функцию по следующим причинам [30]:

- недостаточно выраженный кашлевой рефлекс (у детей младшего возраста, при выраженном интоксикационном синдроме, во время глубокого сна; при

- снижении чувствительности рецепторов в бронхах — местная анестезия, дегенеративные изменения);
- слишком большая вязкость мокроты;
- малая мощность воздушной струи во время кашлевого толчка, обусловленная нарушением бронхиальной проходимости (наиболее часто), ригидностью грудной клетки, малой податливостью легких;
- недостаточно глубокое дыхание (продвижение секрета в бронхах пропорционально глубине дыхания).

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, в силу анатомио-физиологических особенностей, непродуктивный или неэффективный кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия бронхов и сокращения бронхиол, слабым кашлевым толчком. Поэтому в подобных случаях патогенетически оправдано назначение прежде всего препаратов, улучшающих реологические свойства мокроты, снижающих ее адгезивные свойства и усиливающих тем самым эффективность кашля в сочетании с мероприятиями, обеспечивающими эффективный дренаж бронхиального дерева [9,23,28,33]. Наиболее адекватным влиянием на качественные и количественные показатели бронхиального секрета является не собственно разжижение или увеличение продукции мокроты, а нормализация ее вязкости без увеличения количества [9,23,28,33].

В настоящее время общепринятой классификации противокашлевых и отхаркивающих средств нет [5]. В рекомендациях Американского колледжа пульмонологов (2006) различают следующие группы препаратов для лечения кашля:

- средства, воздействующие на мукоцилиарные факторы;
- медикаменты, воздействующие на афферентную ветвь кашлевого рефлекса (периферические противокашлевые средства);
- противокашлевые препараты центрального действия;
- средства, воздействующие на эфферентную ветвь кашлевого рефлекса (на спинальном уровне);
- средства, воздействующие на скелетные мышцы;
- другие, включая безрецептурные препараты [30].

В повседневной практике у нас используются более ранние классификации средств [31], влияющих на кашель:

- мукоактивные препараты, направленные на изменение объема секрета, его характеристик (вязкости, адгезии), стимуляция перистальтики структур верхних и нижних дыхательных путей для улучшения эвакуации слизи;
- препараты, подавляющие кашлевой рефлекс;
- комбинированные препараты.

Мукоактивные препараты представляют весьма разнородную по химическому строению и механизмам действия группу лекарственных средств, которые объединяет способность влиять на реологические (вязкостно-эластические) свойства бронхиального секрета/мокроты и улучшать мукоцилиарный транспорт, тем самым обеспечивая «очистку» воздухоносных путей (табл. 1, 2).

С учетом анатомио-физиологических особенностей органов дыхания, оптимальными при лечении болезней органов дыхания у детей, особенно младшего возраста, и часто используемыми в практической педиатрии являются три представителя мукоактивных препаратов (в литературе часто встречается термин «синтетические муколитики»): амброксол, карбоцистеин, ацетилицистеин [28,33]. Они показаны для применения при заболеваниях нижних дыхательных путей, как острых (трахеиты, брон-

Таблица 1

**Мукоактивные лекарственные средства и механизмы их действия [45]**

Мукоактивные лекарственные средства	Механизмы действия
<b>Муколитики</b>	
N-ацетилцистеин	Разрывает дисульфидные «мостики», связывающие полимеры муцина; обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами
N-ацестелин	Увеличивает секрецию хлоридов, разрывает дисульфидные «мостики»
Эрдостеин	Модулирует продукцию мокроты; оптимизирует мукоцилиарный транспорт
Дорназа-альфа	Гидролиз ДНК бронхиальной слизи; уменьшение вязкости мокроты
Гельзолин	Разрывает перекрестные связи нитей актина
Тимозин β <sub>4</sub>	Разрывает перекрестные связи нитей актина
Декстран	Разрывает связи между атомами водорода; увеличивает образование золя*
Гепарин	Разрывает связи между атомами водорода и ионам
<b>Экспекторанты</b>	
Гипертонический р-р	Увеличивает объем бронхиального секрета
Гуайфенезин	Стимулирует секрецию бронхиальной слизи; уменьшает вязкость мокроты
<b>Мукорегуляторы</b>	
Карбоцистеин	Влияет на метаболизм слизеобразующих клеток; обладает антиоксидантным и противовоспалительным эффектами; модулирует продукцию мокроты; уменьшает объем секрета
Холинолитики	Уменьшают эндобронхиальное воспаление и продукцию муцина
Глюкокортикоиды	Уменьшают эндобронхиальное воспаление и продукцию муцина
<b>Мукокинетики</b>	
Бронхолитики	Улучшают бронхиальный клиренс за счет повышения скорости воздушного потока на выдохе
Сурфактанты	Уменьшают адгезию мокроты/слизи
Амброксол	Стимулирует продукцию сурфактанта и ингибирует нейрональные Na <sup>+</sup> -каналы

\* Защитный слой секрета, покрывающий слизистую оболочку воздухоносных путей, состоит из двух слоев: верхнего вязкого (геля) и нижнего водянистого (золя). Верхний слой секрета движется по направлению к ротовой полости за счет эффективного биения ресничек мерцательного эпителия, захватывающих его нижний край. Возвратное же движение ресничек осуществляется в водянистой среде с минимальным сопротивлением [Toews GB. Host defense. In: R.K. Albert, S.G. Spiro, J.R. Jett, eds. Comprehensive respiratory medicine. Barcelona: Mosby, 2001:5.1-5.12].

Таблица 2

**Классификация муколитических препаратов по их влиянию на бронхиальную секрецию [56]**

Действие	Характеристика	Препараты
Прямое	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы: цистеин, ацетилцистеин (NAC), месна
		Ферменты: трипсин, α-химотрипсин, стрептодорназа, стрептокиназа, DNA-аза
		Другие агенты: аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические йодиды
Непрямое	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи	S-карбоксиметилцистеин, летостеин, соберерол
	Препараты, изменяющие адгезивность гелевого слоя	Бромгексин, амброксол, натрия этансульфат, натрия бикарбонат
	Препараты, влияющие на зольный слой и гидратацию	Вода, соли натрия, калиевые соли
	Летучие вещества и бальзамы	Пинены, терпены
	Препараты, стимулирующие гастропульмонарный рефлекс (рвотные)	Хлорид аммония, цитрат натрия, гвайфенезин, ипекакуана
	Препараты, изменяющие активность бронхиальных желез	β <sub>2</sub> -агонисты, антихолинергические препараты, кортикостероиды, антигистаминные препараты, антилейкотриены
	Другие препараты	Антибиотики, диуретики, другие

хиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз), при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риниты, синуситы) [23,28,33,42].

Механизм действия этих препаратов различен, поэтому они обладают разной эффективностью.

Ацетилцистеин обладает прямым муколитическим действием — разрывает дисульфидные связи кислотных мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполаризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из дыхательных путей. Муколитический эффект ацетилцистеина выраженный и быстрый. Препарат проявляет активность в отношении любого вида мокроты, в том

числе гнойной, так как способен разжижать гной. Однако избыточное разжижение гнойной мокроты (особенно при хронических заболеваниях) может вызвать синдром «затопления» лёгких [9,10,19,33,39,47]. Ацетилцистеин способен ингибировать адгезию бактерий на эпителии верхних дыхательных путей. Ацетилцистеин повышает синтез сурфактанта, обладает антиоксидантным действием, основной антидот при передозировке парацетамола [33,35,47]. Высокие дозы и продолжительный приём ацетилцистеина снижают продукцию секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима [10,19,33,39]. Ацетилцистеин следует с осторожностью назначать пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 30% случаев отмечается усиление бронхоспазма [28,35,47]. Ограничивает использование ацетилцистеина опасность развития желудочно-кишечных расстройств при приеме

внутри. Среди побочных эффектов в отдельных случаях наблюдаются нарушения в деятельности пищеварительного тракта (тошнота, рвота, изжога, понос), изредка встречается гиперчувствительность в виде крапивницы и бронхоспазма. Одновременный прием нитроглицерина и ацетилцистеина может привести к усилению вазодилатирующего эффекта нитроглицерина.

Широко применение в педиатрической практике имеют препараты амброксола, который является активным метаболитом бромгексина. Амброксол оказывает выраженное муколитическое, отхаркивающее, противовоспалительное действие. Муколитический эффект достигается путем разрушения кислых мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты, что в результате приводит к уменьшению ее вязкости. Амброксол стимулирует клетки желез слизистой оболочки бронхов, изменяет химический состав их секрета (увеличивается синтез нейтральных мукополисахаридов). Амброксол усиливает выделение легочного сурфактанта путем прямого воздействия на альвеолоциты II типа и клетки Клара в бронхиолах, а также стимулирует цилиарную активность, обладает антиоксидантной активностью. Это приводит к увеличению секреции и выделению слизи, улучшению мукоцилиарного клиренса. Активация секреции жидкости и увеличение мукоцилиарного клиренса облегчают выведение слизи и уменьшают кашель. Препарат усиливает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия бронхов и перистальтики бронхов, увеличивая мукоцилиарный транспорт мокроты, также он оказывает незначительное противокашлевое действие. Амброксол потенцирует действие антибиотиков: способствует увеличению концентрации амоксициллина, цефуроксима, эритромицина, доксициклина в бронхолегочном секрете и в тканях [22,28,37,43].

Мукорегуляторы — лекарственные препараты, увеличивающие синтез сиаломуцинов (мукорегулирующий эффект) и изменяющие вязкость бронхиального секрета (муколитический эффект). Среди препаратов этой группы наиболее известны лекарственные средства на основе карбоцистеина (S-карбоксиметилцистеин; имеется также лизиновая соль карбоцистеина — S-карбоксиметилцистеина лизинат).

Препараты, содержащие карбоцистеин, выпускаются многими компаниями. В Украине референтным препаратом карбоцистеина является препарат Флюдитек. Флюдитек выпускается французской компанией «Иннотек Интернациональ» в виде сиропа 5% карбоцистеина для взрослых и 2% карбоцистеина для детей. Флюдитек применяется у детей старше двух лет при лечении симптомов нарушений бронхиальной секреции и выведения мокроты, особенно при острых бронхолегочных заболеваниях, например, при остром бронхите; при обострениях хронических заболеваний дыхательной системы [24].

Доклинические и клинические исследования показали, что карбоцистеин обладает уникальной способностью усиливать синтез сиаломуцинов — важнейшего структурного компонента слизи, результатом чего является восстановление баланса между сиаломуцинами и фукомуцинами [68], нормализация вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета [73]. В отличие от истинных муколитиков (N-ацетилцистеина, N-ацестелина), карбоцистеин не оказывает непосредственного действия на структуру слизи. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что карбоцистеин стимулирует трансэпителиальный транспорт хлоридов, что может быть еще одним из объяснений мукорегуляторной активности препарата [62].

Благодаря нормализации реологических свойств секрета, между слоем вязкой, патологической слизи и слизистой оболочкой образуется новая прослойка слизи с нормальными свойствами. Она оттесняет кверху слой «старой» слизи, при этом реснички мерцательного эпителия уже становятся погруженными не в густой секрет, а в слизь с нормальной вязкостью, что облегчает их работу. Это создает условия для возобновления нормальной деятельности мукоцилиарного клиренса. Густая, вязкая слизь при этом эвакуируется и удаляется из организма, находясь на поверхности «нормальной» слизи [40,41].

Кроме мукорегуляторной активности было доказано, что под влиянием карбоцистеина возрастает частота движений ресничек цилиарных клеток [60]. Данное свойство препарата дополнительно усиливает мукоцилиарный клиренс. Исследование изменения частоты движений ресничек клеток дыхательного эпителия слизистой носа людей с хроническими синуситами при применении КЦ показало значительное ускорение данного показателя на фоне лечения препаратом [60].

Помимо мукоактивного эффекта препарат обладает выраженной противовоспалительной активностью. Карбоцистеин уменьшает выраженность нейтрофильной инфильтрации воздухоносных путей [54], уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно снижает оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе [57,83]. Также антиоксидантные свойства карбоцистеина обусловлены его способностью посредством активации трансмембранного транспорта увеличивать внутриклеточный «приток» (flux) хлоридов и глутатиона [67], которые являются одним из действенных буферов, препятствующих развитию оксидативного стресса или ослабляющих его негативные последствия [64]. Антиоксидантное действие карбоцистеина (Флюдитек) при включении его в терапию больных с хронической обструктивной болезнью легких отмечалось в виде более выраженного снижения активности перекисного окисления липидов по сравнению с пациентами, не получавшими карбоцистеин: снижались концентрации первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации, а также повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты и резистентности липопротеидов низкой плотности к окислению у этих пациентов [49].

Показано ингибирующее действие карбоцистеина на размножение респираторных бактериальных и вирусных агентов, вызывающих грипп и другие респираторные инфекции, а также предотвращение проникновения данных вирусов в клетки дыхательного эпителия:

- имеются доказательства (*in vitro*) того, что препарат ингибирует проникновение и размножение риновируса [83];
- вируса сезонного гриппа А — путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с вирусом гриппа А; карбоцистеин повышал pH эндосом, содержащих вирус, что препятствовало выходу вириона в цитоплазму [81];
- респираторно-синцитиальной (РС) вирусной инфекции: при заражении *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи использование карбоцистеина приводило к ингибированию размножения вируса, а при профилактическом использовании — к предотвращению проникновения вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов к РС-вирусу [53];

- применение карбоцистеина предотвращает адгезию *Streptococcus pneumoniae* или уменьшает ее прочность путем снижения количества рецепторов на поверхности альвеолоцитов [75,78];
- на модели фарингеального эпителия человека было показано, что при оральном назначении мукорегулятора S-карбоксиметилцистеина снижается количество клеток *Moraxella catarrhalis*, прикрепленных к фарингеальному эпителию, на 35–45%. С помощью электронной микроскопии было выявлено, что тонкий, зернистый, электронно плотный, окрашиваемый рутениевым красным, слой на поверхности клеток фарингеального эпителия исчезал после обработки мукорегулятором. Сделано предположение, что этот слой содержит рецептор, ответственный за прикрепление респираторного патогена *Moraxella catarrhalis* к фарингеальному эпителию, чем частично объясняется терапевтическое действие мукорегулятора, в частности карбоцистеина, при хронических респираторных заболеваниях [84].

Карбоцистеин (Флюдитек) увеличивает местную продукцию секреторного IgA, стимулируя этим специфические иммунные механизмы защиты слизистой оболочки дыхательных путей [32,34].

Для препарата характерен синергизм с антибиотиками (цефуроксимом, джозамицином): при одновременном приеме он увеличивает концентрацию антибиотиков в секрете респираторного тракта на 20%. Карбоцистеин потенцирует эффективность теофиллина, при одновременном приеме с глюкокортикоидами наблюдается синергизм действия на дыхательные пути [11,13].

Учитывая основные фармакологические эффекты карбоцистеина, он может применяться в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта, которые сопровождаются воспалительной реакцией с гиперсекрецией слизи, различных по топике поражения, как на уровне бронхов, бронхиол, так и носоглотки, придаточных пазух носа и среднего уха [33,35,37].

Имеется большой опыт использования карбоцистеина (Флюдитека) в отоларингологии, как у взрослых, так и у детей.

Результаты исследований (с использованием плацебо-контроля) по изучению эффективности карбоцистеина при ринитах, ринофарингитах [61], риносинуситах [58] показали значительное улучшение клинических проявлений заболевания. При хронических ринитах, ринофарингитах по сравнению с плацебо существенно сокращалось время назального дренажа — на фоне приема карбоцистеина оно приближалось к нормальному, улучшалось носовое дыхание, восстанавливалось обоняние [61]. При риносинуситах на фоне приема карбоцистеина отмечалась достоверно более выраженная положительная динамика по сравнению с плацебо купирования отека и гиперемии слизистой, уменьшения/отсутствия слизисто-гнояного отделяемого из носа, рентгенологической картины риносинусита.

Очень интересные результаты были получены в слепом исследовании, в котором карбоцистеин сравнивался с плацебо [70,76,77] при катаральном отите, — слух улучшался только у больных, получавших карбоцистеин. Общий результат этих исследований — применение карбоцистеина при ринофарингитах, риносинуситах и серозно-слизистых отитах позволяет добиться регресса всех симптомов, связанных с застоем патологической слизи. При острой патологии сочетание карбоцистеина с антибиотиком ведет к улучшению результатов антибиотикотерапии.

Опыт применения карбоцистеина (Флюдитека) у 65 больных, страдающих острым или хроническим гаймо-

ритом в стадии обострения (возраст пациентов от 18 до 63 лет), в составе комплексного лечения с включением антибиотикотерапии свидетельствовали о том, что с третьего дня установлена устойчивая тенденция ( $p=0,055$ ) к снижению, а к пятым суткам — значительное уменьшение субъективной (головная боль, anosmia, rinorea, назальная обструкция) и объективной симптоматики гайморита (болезненность при пальпации передней стенки верхнечелюстных пазух, наличие патологического отделяемого, отек и гиперемия слизистой оболочки), к 10-м суткам определялись бактериологическая санация носового секрета (в отношении атипичных возбудителей — к 30-м суткам) и статистически достоверное улучшение функции мерцательного эпителия ( $p<0,01$ ). Положительная динамика патологических изменений в пазухах по данным ультразвукового исследования начиналась с третьих суток. А к 30-м суткам у большинства больных результаты рентгенологического и ультразвукового исследований соответствовали норме ( $p<0,05$ ) [38].

В исследовании Y. Majima и соавт. (2012) по изучению эффекта длительной (12-недельной) комбинированной терапии хронического риносинусита у 425 взрослых пациентов, из которых 213 больных в течение 12 недель получали антибиотикотерапию кларитромицином в комбинации с карбоцистеином, а 212 — монотерапию такой же дозой кларитромицина (контроль), риноскопически оценивались количественные и качественные характеристики назального отделяемого, постназального затекания слизи и проводилась компьютерная томография придаточных пазух носа. При этом значительная положительная динамика перечисленных проявлений отмечалась у 64% больных, получавших вместе с антибактериальной терапией мукорегулятор карбоцистеин, и только у 45,6% из контрольной ( $p=0,001$ ) [63].

Результаты исследования по использованию Флюдитека (карбоцистеина) при лечении инфекционных ринитов в сочетании с аллергическим персистирующим ринитом у детей [45], инфекционных ринитов с сопутствующим хроническим аденоидитом [46], острых риносинуситов, острых ринофарингитов, острого экссудативного среднего отита [3] свидетельствуют об эффективности этого мукорегулятора при комплексном лечении инфекционного ринита в детском возрасте. Выздоровление наступало быстрее при использовании Флюдитека в комплексном лечении инфекционного ринита быстрее, чем в контрольной группе. Это отмечено не только на основании ликвидации, прежде всего таких симптомов, как затруднение носового дыхания и отделяемого из носа. Объективными критериями более быстрой ликвидации воспалительного процесса при использовании сиропа Флюдитека служили: степень восстановления транспортной функции слизистой оболочки полости носа; нормализация состава назального секрета, в том числе и клеточно-го, свидетельствующая о морфологическом восстановлении эпителия, покрывающего полость носа, а также положительная динамика показателей риноманометрии [45].

При хронических аденоидитах одним из факторов нарушения носового дыхания и возникновения синдрома постназального затекания слизи, приводящего к возникновению длительного кашля, выступает образование большого количества густого слизисто-гнояного секрета в области задней части носоглотки. Включение Флюдитека в терапию инфекционных ринитов с сопутствующим хроническим аденоидитом свидетельствовало о более раннем выздоровлении детей в основной группе по сравнению с контрольной группой, что выражалось ранним купированием кашля, более быстрым улучшением

носового дыхания и уменьшением отечности слизистой оболочки. Особые различия в группах исследования проявились в количестве, длительности и характере отделяемого: с 3–4-го дня на фоне приема карбоцистеина стал меняться его характер (выделения становились менее густыми) и наблюдалось уменьшение его количества, что способствовало лучшей его элиминации при отсмаркивании и при промывании [46]. Это позволило авторам сделать вывод об эффективности, безопасности и патогенетической оправданности применения препарата для лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов у детей.

На сегодняшний день накоплен большой опыт терапевтической эффективности карбоцистеина у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких у ХОБЛ (снижение частоты обострений и улучшение качества жизни пациентов) [49,52,71,79,82,85].

Результаты самого масштабного исследования PEACE (Preventive Effect on ACute Exacerbation) — двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 709 больных ХОБЛ, которые принимали карбоцистеин или плацебо в течение года [85], свидетельствовали, что в группе пациентов, принимавших мукоактивный препарат, частота обострений оказалась на 25% ниже по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо.

Имеется опыт эффективного и безопасного применения карбоцистеина (Флюдитека) в педиатрической практике при бронхитах, в т.ч. обструктивных, и бронхиальной астме [4,6,7,14,15,16,36].

Г.Л. Балясинская, Е.Ю. Тимаков (2010) сравнили терапевтическую эффективность амброксола и карбоцистеина (Флюдитек) при лечении острого обструктивного бронхита у детей в возрасте от четырех месяцев до 5 лет с сочетанной ЛОР-патологией (гнойные отиты, синуситы). В группе детей, получавших в составе комплексной терапии карбоцистеин, наблюдалась лучшая динамика относительно бронхообструктивного синдрома (раннее по сравнению с первой группой исчезновение сухих свистящих и жужжащих хрипов, нормализация соотношения длины вдоха и выдоха), чем в группе детей, получавших в качестве муколитика амброксол. Включение в терапию острого обструктивного бронхита Флюдитека позволило сократить в 1,5 раза сроки госпитализации, в 1,4 раза продолжительность течения заболевания, а также снизить курсовую дозу бронхолитиков и глюкокортикостероидов [4].

Результаты клинического исследования эффективности и безопасности препарата Флюдитек [16] в комплексе лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой (100 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет) показали, что его использование привело к улучшению клинико-функциональных параметров. Положительный клинический эффект Флюдитека сопровождался не только благоприятной динамикой кашля и ринита, но и, что важно, нормализацией местного иммунитета ротоглотки (повышение продукции секреторного IgA) и снижением частоты обострений бронхиальной астмы при присоединении ОРВИ. Незначительные побочные реакции (боль в эпигастрии, тошнота) были отмечены у 4% пациентов, аллергических проявлений не было.

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности Флюдитека в терапии простого острого бронхита у детей [6,7,37]. Авторы делают вывод, что назначение карбоцистеина (Флюдитека) является патогенетически обоснованным, позволяет сократить сроки лечения и повысить качество жизни пациента. Более того, по результатам исследования, Флюдитек оказал более значимое влияние на купи-

рование основных клинических проявлений острого бронхита в сравнении с ацетицистеином [36], растительными отхаркивающими препаратами [6], ингаляционной терапией фитосборами, щелочными растворами [7].

Исследование применения Флюдитека в комплексной терапии кашля у курящих подростков [8] показало наиболее выраженное влияние препарата на отхождение мокроты и уменьшение интенсивности кашля.

Для педиатров особое значение имеет безопасность препаратов, которые применяются у детей. Флюдитек показал высокий профиль безопасности в клинических исследованиях [32,56,59]. Наиболее значимым является систематический кокрановский обзор 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше двух лет, проведенный Y.C. Duijvestijn и соавт. (2009) с целью выявления эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРЗ. Был сделан вывод о высоком профиле безопасности карбоцистеина у детей старше двух лет [51].

Существуют общие ограничения в применении муколитических препаратов: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; состояния, при которых отмечается легочное кровотечение. Не рекомендуется комбинировать муколитические препараты с противокашлевыми [27,33,35,47].

При подборе лекарственных препаратов, улучшающих откашливание мокроты, необходимо также соблюдение следующих условий [35]:

- муколитики рационально использовать в то время суток, когда ребенок наиболее активен;
- при использовании муколитиков необходимо обеспечить эффективный дренаж бронхиального дерева (кинезитерапию);
- больной должен дополнительно к физиологической норме выпивать еще 15–20% жидкости на патологические потери;
- больному нельзя назначать препараты, обезвоживающие его организм (мочегонные, слабительные и т.п.);
- больному нельзя назначать препараты, тормозящие кашлевой рефлекс и накапливающие бронхиальный секрет в дыхательных путях, и H1-блокаторы I поколения, которые сгущают мокроту.

Таким образом, физиологически кашель призван выполнять функцию защиты дыхательных путей, и врачебная тактика должна быть, в первую очередь, максимально направлена на оптимизацию кашля как защитного механизма. При решении вопроса о выборе препарата, влияющего на кашель, следует учитывать то, что непродуктивный кашель у детей раннего возраста чаще обусловлен не повышенной возбудимостью кашлевого центра, а повышенной вязкостью мокроты, нарушением ее скольжения по бронхиальному дереву, недостаточной активностью реснитчатого эпителия бронхов. Поэтому у детей раннего возраста (до четырех лет) при лечении кашля, наряду с этиотропной терапией, предпочтительно нужно отдавать назначению препаратов, улучшающих реологию мокроты.

Кашель в подавляющем большинстве случаев является симптомом заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов у детей, требует дифференцированного подхода к терапии с учетом причинных факторов, возрастных особенностей, патогенетических механизмов. Препарат карбоцистеина Флюдитек является эффективным и безопасным в комплексном лечении заболеваний дыхательной системы и ЛОР-органов у детей. Приведенные данные свидетельствуют, что карбоцистеин может быть препаратом выбора для мукоактивной терапии ОРЗ у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Кашель» Наказ МОЗ України від 08.06.2015 №327 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при кашлі».
2. Адапт.клін.настанова. Гострі респіраторні вірусні інфекції : навчальний посібник / М. А. Андрейчин, В. П. Малий, Л. Я. Ковальчук [та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина, В. П. Малога. — Тернопіль : ТДМУ ; Укрмедкнига, 2011. — 303 с.
3. Балясинская Г. Л. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей / Г. Л. Балясинская, С. Р. Люманова, Р. И. Ланда // Рос. оториноларингол. — 2006. — № 6 (25). — С. 84—86.
4. Балясинская Г. Л. Опыт применения карбоцистена в терапии детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом / Г. Л. Балясинская, Е. Ю. Тимаков // Пульмонолог. детского возраста: проблемы и решения. — 2010. — № 10. — С. 102—104.
5. Березняков И.Г. Кашель: от диагноза к лечению / И.Г. Березняков // Новости медицины и фармации. — 2007. — № 5(209)
6. Белих Н.А. Досвід застосування карбоцистеїну у дітей з гострими респіраторними захворюваннями / Н. А. Белих // Совр. педиатрия. — 2012. — N 5. — С.74—78.
7. Бойко, Н. С. Опыт использования карбоцистеина педиатрической практике / Н. С. Бойко, Ю. В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — N 7. — С. 115—120.
8. Бойкова Н. Э. Муколитическая терапия при заболеваниях верхних отделов дыхательного тракта у курящих подростков / Н. Э. Бойкова, Г. Д. Тарасова // Совр. педиатрия. — 2011. — № 2 (36). — С. 1—4
9. Геппе Н.А. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов // Дет. доктор. — 1999 — № 4. — С. 42—45.
10. Геппе Н.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей / Н. А.Геппе, М. Н.Снегоцкая, А. А. Никитенко // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 35—40.
11. Геппе Н.А. Место мукорегуляторов в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Н. А. Геппе, М. Н. Снегоцкая // Фарматека. — 2004 — №17. — С.35—39.
12. Глобальный план ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом. WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5.WHO/CDS/CSR/GIP/2012/5.
13. Дронова О.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: акцент на муколитики / О. И. Дронова // Рус. мед. журн. — 2007. — №15 (18).
14. Ермакова И.Н. Эффективность мукорегуляторов в терапии острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / И. Н. Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий // Consilium medicum. — 2008. — №2 — С.73—75
15. Ермакова И.Н. Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей / И.Н.Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий // Земский Врач. — 2012. — №5(16). — С. 17—21.
16. Ермакова И.Н. Влияние мукорегуляторов на состояние местного иммунитета дыхательных путей и уровень межклеточных взаимодействий при комплексном лечении ОРВИ у детей с бронхиальной астмой / И.Н.Ермакова, Ю. Л. Мизерницкий, Е. Л.Кривошеина // Вопр. практ. педиатрии. — 2009. — Т. 4 — С. 17—21.
17. Ершова И.Б. ОРЗ у детей. Дифференцированная терапия / И. Б. Ершова, И. А. Коваленко, Е.Н. Кунегина // Часописи — 2006. — №2.
18. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей / О. В. Зайцева // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). — 2009. — № 3. — С. 76—80.
19. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему / / О. В. Зайцева // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — 2004. — № 4. — С. 71—82.
20. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей / / О. В. Зайцева // Рус.мед.журнал. — 2009. — № 17 (19). — С.1217—1222.
21. Захарова И.Н. Кашель у детей: дифференциальная диагностика и тактика лечения / И. Н.Захарова, Ю. А. Дмитриева // Consilium Medicum Ukraina — 2010. — № 1. — С. 31—37.
22. Захарова И.Н. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, А. Л. Заплатников // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). — 2010. — № 3. — С. 48—52.
23. Ильенко Л.И. Противокашлевая и мукорегулирующая терапия у детей: традиционные и нетрадиционные подходы к лечению / Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Патудин А.В. — М.: МИА, 2007.
24. Инструкция применения препарата Флюдитек сироп 2%, 5% по 125 мл во флаконах №1. — Режим доступа: URL: <http://www.drlz.com.ua>
25. Катилов. А.В. Клиническая диагностика хронического кашля у детей / А.В. Катилов, А.В. Мазулов, Д.В. Дмитриев // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 5/2. — Режим доступа URL: <http://kiai.com.ua/article/234.html>.
26. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках / И. Л. Клячкина // Consilium Medicum Ukraina. — 2011. — № 1.
27. Компендиум 2015. — Лекарственные препараты (2015). — Режим доступа: URL: <http://compendium.com.ua/info/2296/>,
28. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения : пособие для врачей / Н. А. Коровина [и соавт.]. — М.: 2002. — 40 с.
29. Мавродий В. М. Аллергология: устранение гиперчувствительности: рекомендации для десенсибилизирующ. врачей / В. М. Мавродий; Ассоц. Семейных врачей Одес. Региона. — Донецк : Заславский А.Ю., 2012. — 111 с.
30. Пропедевтична педіатрія : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації/ В.Г. Майданник, В.Г. Бурлай, О.З. Гнатейко, К.Д. Дука, Ю.М. Начитайло, М.В. Хайтович; за ред. В.Г. Майданника. — Вінниця : Нова книга, 2012. — 879 с.,
31. Марушко Ю.В. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей: науково-інформаційний посібник / Ю.В.Марушко, Т. В. Марушко . — К.: Приватна друкарня ФО-П Петришин Г.М., 2011. — 469 с.
32. Марушко, Ю. В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей / Ю. В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — N 4. — С. 112—118.
33. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. — Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медпрактика-М, 2002. — С. 123—140.,
34. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей / Ю. Л.Мизерницкий, И.Н. Ермакова // Consilium medicum. — 2007. — №1 (Т.9) — С. 53—56.
35. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей / И.Б. Михайлов. — М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005.
36. Соловьева Н.А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей / Н. А. Соловьева, Г. А. Кулакова, Е. А. Курмаева // Практика медицина — 2013. — №6 (75). — С. 191—198.
37. Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких / С. И.Овчаренко // РМЖ. — 2002. — № 10 (4). — С. 153—157.
38. Овчинников А.Ю. Положительный опыт комплексного консервативного лечения острого и хронического гайморита в стадии обострения. Эффективная фармакотерапия / А. Ю.Овчинников, М. А. Панякина // Пульмонология и оториноларингология — 2010. — № 2 — С. 84—90.

39. Практическая пульмонология детского возраста (справочник) / под ред. В.К. Таточенко. — 3-е изд. — М.: 2006. — С. 22—118.
40. Марушко Ю.В. Применение карбоцистеина в терапии респираторной патологии у детей / Ю.В. Марушко // Совр. педиатрия. — 2012. — № 4(44).
41. Рязанцев С. В. Роль Флюдитека (карбоцистеина) в муколитической терапии верхних дыхательных путей и уха / С. В. Рязанцев // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6.
42. Самсыгина Г. А. Как лечить кашель у детей / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. — 2000 — №3.
43. Самсыгина Г.А. Место муколитических средств в лечении кашля у детей / Г. А. Самсыгина, Г. Н. Буслаева // Cons. Med. Педиатрия (Прил.) — 2007. — № 2. — С. 22—25.
44. Синопальников А.И. Мукоактивные препараты и обострение хронической обструктивной болезни легких (фокус на карбоцистеин) / А. И. Синопальников // Фарматека. — Режим доступа: <http://www.pharmateka.ru/ru/archive/article/8582>.
45. Тарасова Г.Д. Влияние Флюдитека на воспаление полости носа / Г. Д. Тарасова // Рос. ринология — 2005. — №2. — С. 201.
46. Тарасова Г.Д. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Г. Д. Тарасова, Т. В. Иванова, П. Г. Протасов // Рос. оториноларингология — 2005. — №6(19). — С. 77—81.
47. Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В. К. Таточенко // Лечащий врач — 2008. — № 3.
48. Шмелев Е.И. Кашель при воспалительных заболеваниях легких: диагностика и лечение / Е. И. Шмелев. — М.: 2009.
49. Место карбоцистеина в комплексной терапии у больных ХОБЛ / Е. Г. Шуганов, Е. А. Шелест, Т. Ю. Гнеушева, Ж. М. Салмаси, А. Е. Шуганов // Земский Врач — 2014. — № 1 (22).
50. Юлиш Е. И. Дифференцированный подход к лечению кашля у детей / Е. И. Юлиш, О. Е. Чернышева, Е. В. Глинская // Здоровье ребенка — 2013. — № 1(44). — С. 33—39.
51. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease / Duijvestijn Y. C., Mourdi N., Smucny J. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — Jan. — Vol. 21 (1). — CD003124
52. Allegra L. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo- controlled trial / L. Allegra, Cl. Cordaro, C. Grassi // Respiration — 1996. — Vol. 63 — P.174—80.
53. Asada M. l-carbocysteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells / M. Asada, M. Yoshida, Y. Hatachi // Respiratory Physiology and Neurobiology. — 2012. — Vol. 180 (1). — P. 112—118.
54. Effectiveness of carbocysteine lysine salt monohydrate on models of airway inflammation and hyperresponsiveness / Asti C., Melillo G., Caselli G.F. [et al.]. // Pharmacol Res — 1995. — Vol. 31. — P. 387—92.
55. Braga P.C. Drugs in Bronchial Mucology / P.C. Braga, L. Allegra. — Raven Press, 1989.
56. Carbocysteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins / Ishibashi Y., Takayama G., Inoue Y., Taniguchi A. // European Journal of Pharmacology. — 2010. — Vol. 641 (2—3). — P. 226—228.
57. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. // Expert Opinion in Pharmacotherapy. — 2009. — Vol. 10 (4). — P. 693—703.
58. Catalano G.B. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinosinusale / G. B. Catalano, N. Mallanino, A. Serra // Otorinolaringologia — 1981. — Vol. 31 — P.1—11.
59. Causes and clinical features of subacute cough / Kwon N. H., Oh M. J., Min T. H. [et al.]. // Chest. — 2006. — Vol. 129. — P. 1142—1147
60. Chang A. B. Cough throughout life: children, adults and the senile / A. B. Chang, J. G. Widdicombe // Pulm Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 20. — P. 371—382.
61. Chezzi G.L. Valutazione control-lata di un mucoregolatore, la carbocisteina, in un gruppo di pazzi-enti affetti da rinopatie croniche catarrali / G. L. Chezzi, P. Zanocco, G. Arrigoni // La Carbocisteina Oggi, Settembre — 1987.
62. Stimulation of Cl<sup>-</sup> secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteinyllysine salt in the isolated rabbit trachea / Colombo B., Turconi P., Daffonchio L. [et al.] // Euro Respir J. — 1994. — Vol.7 — P.1622—1628.
63. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp / Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K. [et al.] // Auris Nasus Larynx. — 2012. — Vol. 39 (1). — P. 38—47.
64. S-CMC-Lys protective effect on human respiratory cells during oxidative stress / Garavaglia M.L., Bononi E., Dossena S. et al. // Cell Physiol Biochem — 2008. — Vol.22 — P.455—464.
65. Glezen W. P. Modifying clinical practices to manage influenza in children effectively / W. P. Glezen // Pediatr Infect Dis J. — 2008. — Vol. 27 (8). — P. 738—743.
66. Goldsobel A. B. Cough in the Pediatric Population / A. B. Goldsobel, B. E. Chipps // The Journal of Pediatric. — 2010. — Vol. 156, № 3. — P. 352—358.
67. S-CMC- Lys-dependent stimulation of electrogenic glutathione secretion by human respiratory epithelium / Guizzardi, Rodighiero S., Binelli A. [et al.] // J. Mol. Med. — 2006. — Vol. 84. — P.97—107.
68. Biochemical mechanism of action of cysteine derivatives on bronchial mucus / Havez R., Degand P., Roussel P. [et al.] // Poumon Coeur. — 1970. — Vol. 26 — P.81—90
69. Hay A.D. The prevalence of symptoms and consultations in preschool children in the Avon Longitudinal study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study / Hay A.D., Heron J., Ness A. // Fam Pract. — 2005. — № 22. — P. 367—741.
70. Kumasava T. Clinical evaluation of SCMC syrup applied in the treatment of otitis media with effusion / Kumasava T., Ushiro K. // Acta Otolaryngol. (Stockh) — 1988 — P. 458, 456—462.
71. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases / Maccio A., Madeddu C., Panzone F. [et al.] // Expert Opin Pharmacother. — 2009. — Vol.10. — P. 693—703.
72. Memoli M. J. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges / M. J. Memoli, D. M. Morens, J. K. Taubenberger // Drug Discov Today. — 2008 — Vol. 13 (13—14). — P.590—652
73. Effect of the mucoregulator S-carboxy-methyl-cysteine in patients with chronic bronchitis / Puchelle E., Girard F., Polu J.M. [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1978. — Vol.14 — P. 177—184.
74. Sahin-Yilmaz A. Anatomy and Physiology of the Upper Airway / A. Sahin-Yilmaz, R. M. Naclerio // Proc Am Thorac Soc. — 2011. — Vol. 8. — P. 31—39.
75. S-carboxymethylcysteine inhibits adherence of Streptococcus pneumoniae to human alveolar epithelial cells / Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M. [et al.] // Journal of Medical Microbiology. — 2012. — Vol. 61. — P. 101—108.
76. Spingo G. Valutazione dell'efficacia della carbocisteina nel trattamento delle otiti catarrali / G. Spingo, G. P. Teatini // Oto. Rino. Laring. — 1981. — Vol. 31 — P.1—4.
77. Spingo G. L'impiego di un mucolitico orale nel trattamento dell'otite sieromucosa / G. Spingo, G. P. Teatini // Nuovo Arch. Ital O R L. — 1977. — Vol. 5. — P. 115—122.
78. Variation in attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine /



- E. Suer, S. Sayrac, E. Sarinay [et al.] // J Infect Chemother — 2008. — Vol.14 — P.333—336.
79. Tatsumi K, Fukuchi Y. Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Tatsumi, Y. Fukuchi // J. Am. Geriatr. Soc. — 2007. — Vol.55. — P.1884—1886.
80. Community-acquired pathogens associated with prolonged cough in children: a prospective cohort study / F. G. Versteegh, G. J. Weverling, M. F. Peeters [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2005. — Vol.10. — P. 801—807.
81. Yamaya M. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells / M. Yamaya, H. Nishimura, K. Shinya // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. — 2010. — Vol. 299 (2). — P. 160—168.
82. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease / H. Yasuda, M. Yamaya, T. Sasaki [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — Vol.54. — P.378—380.
83. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells / H. Yasuda, M. Yamaya, T. Sasaki [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P.51—58.
84. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells / Zheng Can Hong, Ahmed Kamruddin, Rikitomi Naoto, Martinez Glenda, Nagatake Tsuyoshi // Microbiol. and Immunol. — N 2 — 1999. — Vol.43 — P.17—113
85. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study / J.P. Zheng, J. Kang, S.G. Huang [et al.] // Lancet. — 2008. — Vol. 371. — P. 2013—2018.
- 

### **Мукорегуляторні препарати у терапії кашлю при респіраторній патології у дітей (огляд літератури)**

**В.В. Бережний, Н.П. Гляделова**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Кашель є найбільш частим симптомом респіраторних захворювань у дітей. Симптом кашлю вимагає диференційованого підходу до вибору лікувальної тактики з урахуванням етіології, вікових особливостей респіраторного тракту у дітей та патогенетичних механізмів розвитку кашлю. У статті наведено огляд літератури щодо використання мукорегуляторного препарату Флюдітек при захворюваннях органів дихання у дітей.

**Ключові слова:** кашель, діти, мукоактивні препарати, карбоцистеїн, Флюдітек.

---

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.8(72):57-66; doi10.15574/SP.2015.72.57

### **Mukoregulative preparations in the treatment of cough due to the respiratory tract diseases in children (literature review)**

*V.V. Bereznoi, N.P. Glyadelova*

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education named, Kiev, Ukraine

Cough is the most common symptom of respiratory tract diseases in children. Symptom of cough requires a differentiated approach in the choice of treatment strategy. It is necessary to take into account etiology, age characteristics of children's respiratory tract and pathogenetic mechanisms of development of cough. The literature review on the use of the mucolytic (mukoregulative) preparation "Fluditec" during the respiratory tract diseases in children is presented in the article.

**Key words:** cough, children mucoactive preparations, carbocysteine, Fluditec.

---

### **Сведения об авторах:**

**Бережний Вячеслав Владимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Гляделова Наталья Павловна** — к.мед.н., доц. . каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 30.11.2015 г.