

Опыт применения комбинированных мукоактивных препаратов при ведении пациентов с продуктивным кашлем

Н.В. Орлова, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Кашель является распространенным симптомом при респираторных заболеваниях. Образование слизи в дыхательных путях и кашлевой рефлекс связаны с физиологической защитной функцией. Продуктивный кашель при воспалительных заболеваниях обусловлен гиперсекрецией слизи, что может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса, увеличению риска инфекции, окклюзии дыхательных путей, снижению эффективности терапии, выраженному нарушению качества жизни и другим осложнениям. В статье приведены клинические случаи острого бронхита и обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), демонстрирующие тактику ведения, включая подходы к антибактериальной терапии, а также эффективность применения комбинированных мукоактивных препаратов при продуктивном кашле. Клинический случай острого бронхита демонстрирует излечение без применения антибактериальной терапии и эффективность комбинированного муколитического препарата для облегчения продуктивного кашля. На примере клинического случая обострения ХОБЛ разобраны критерии назначения антибактериальной терапии, а также эффективность назначения комбинированного мукоактивного препарата для облегчения кашля и улучшения откашливания мокроты. Обоснованность и эффективность применения комбинированных мукоактивных препаратов, приведенные в клинических случаях, сопоставлены с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями. Приведены результаты клинических исследований, доказавших эффективность применения фиксированной комбинации препаратов сальбутамол + бромгексин гидрохлорид + гвайфенезин при продуктивном кашле, а также улучшение характеристик мокроты по сравнению с другими группами комбинаций муколитических препаратов.

Ключевые слова: продуктивный кашель, острый бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, комбинированные мукоактивные препараты, сальбутамол, бромгексин, гидрохлорид, гвайфенезин

Для цитирования: Орлова НВ. Опыт применения комбинированных мукоактивных препаратов при ведении пациентов с продуктивным кашлем. *Медицинский совет*. 2025;19(9):192–199. <https://doi.org/10.21518/ms2025-188>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using combined mucoactive drugs in the management of patients with productive cough

Natalia V. Orlova, <https://orcid.org/0000-0002-4293-3285>, vrach315@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cough is a common symptom of respiratory diseases. The formation of mucus in the respiratory tract and the cough reflex are associated with a physiological protective function. Productive cough in inflammatory diseases is caused by hypersecretion of mucus, which can lead to impaired mucociliary clearance, increased risk of infection, airway occlusion, decreased therapy effectiveness, severe impairment of quality of life, and other complications. The article presents clinical cases of acute bronchitis and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, demonstrating management tactics, including approaches to antibacterial therapy, as well as the effectiveness of combined mucoactive drugs for productive cough. A clinical case of acute bronchitis demonstrates a cure without the use of antibacterial therapy and the effectiveness of the combined mucolytic drug salbutamol + bromhexine hydrochloride + guaifenesin to relieve productive cough. Using the example of a clinical case of COPD exacerbation, the criteria for prescribing antibacterial therapy, as well as the effectiveness of prescribing a combined mucoactive drug to relieve cough and improve sputum expectoration, are analyzed. The validity and effectiveness of the use of combined mucoactive drugs, given in clinical cases, are compared with domestic and foreign clinical recommendations. The results of clinical studies that have proven the effectiveness of using a fixed combination of salbutamol + bromhexine hydrochloride + guaifenesin for productive cough, as well as improved sputum characteristics compared with other groups of mucolytic drug combinations, are presented.

Keywords: productive cough, acute bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, combined mucoactive drugs, salbutamol, bromhexine hydrochloride, guaifenesin

For citation: Orlova NV. Experience of using combined mucoactive drugs in the management of patients with productive cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(9):192–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-188>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одним из наиболее распространенных симптомов, сопровождающих заболевания дыхательной системы. При острых респираторных вирусных инфекциях кашель встречается часто и обычно проходит самостоятельно, однако у некоторых людей постинфекционный кашель может сохраняться в течение нескольких месяцев. Большинство обзоров и рекомендаций посвящены хроническому кашлю, который может сопровождать заболевания месяцы и годы и значительно снижать качество жизни пациентов. Хронический кашель поражает около 10% взрослых в различных группах населения. Хронический кашель может наблюдаться не только при заболеваниях дыхательной системы, но и при поражении других органов и систем [1].

Кашель выполняет важную защитную функцию в дыхательных путях у здоровых людей и пациентов, он необходим для выведения чрезмерного выделения мокроты из дыхательных путей, предотвращения аспирации и защиты от вдыхаемых раздражителей. Кашель является рефлекторным актом в ответ на раздражение кашлевых рецепторов, которые локализируются в дыхательных путях, а также в диафрагме, сердце, пищеводе и других органах. Индукция кашлевых рецепторов приводит к опосредованной стволом головного мозга активации двигательных путей кашля. Кашель состоит из 3 дыхательных фаз: первая короткая фаза вдоха – наполнение легких воздухом; вторая фаза компрессии, характеризующаяся сокращением мышц выдоха при относительном закрытии голосовой щели, необходимого для повышения внутрилегочного давления; и третья фаза выдоха, во время которой голосовая щель открывается и происходит высокоскоростной выдох [2]. Кашель чрезмерной интенсивности может приводить к осложнениям, которые включают недержание мочи, боль, нарушение сна, нарушение речи, тревогу и депрессию, снижение качества жизни и нетрудоспособность. Реже встречаются такие осложнения, как обморок и травма головы, кровоизлияния, грыжа, перелом ребер.

Кашель в зависимости от наличия мокроты разделяется на непродуктивный и продуктивный. Кашель считается продуктивным при выработке мокроты 30 мл или более в течение 24 ч. Мокрота – это общий термин для выделений, отхаркиваемых из нижних дыхательных путей. После превышения физиологической выделительной способности мукоцилиарного транспорта секрет, оставшийся в дыхательных путях, стимулирует кашлевые рецепторы и выводится в виде мокроты при кашле [3]. Образование слизи в дыхательных путях связано с физиологической защитной функцией: увлажнение дыхательных путей, физический барьер против инфекционных агентов, токсинов и аллергенов, врожденная система иммунитета слизистых оболочек. Мукоцилиарный клиренс обеспечивается за счет взаимодействия реснитчатых и секреторных клеток. Секреторные клетки выделяют слизь, противомикробные, иммуномодулирующие и защитные молекулы. Псевдостратифицированный реснитчатый

бронхиальный эпителий содержит смесь бокаловидных, реснитчатых и базальных клеток. Биение ресничек продвигает слой вязкоэластичного геля от нижних дыхательных путей к гортани. Далее патогенные микроорганизмы и вдыхаемые инородные частицы, попадающие в верхние дыхательные пути, выводятся при кашле или глотании. Поверхность просвета дыхательных путей покрыта многофазной пленкой слизи, состоящей из верхнего слоя геля и нижнего слоя жидкого золя. Верхний слой геля состоит из воды, муцинов, лактоферрина и различных пептидов, а нижний слой золя, или перилимфарной жидкости, в основном состоит из воды. Эти два слоя действуют как защитный барьер [4].

Продуктивный кашель при воспалительных заболеваниях, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обусловлен чрезмерным выделением слизи в дыхательных путях из-за гиперсекреции слизи из бокаловидных клеток и снижением механизмов клиренса дыхательных путей. Мокрота от 25 до 50% пациентов с ХОБЛ является переносчиком *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и других бактерий. Воздействие сигаретного дыма или патогенных микроорганизмов приводит к повышенной транскрипции генов муцина из-за активации рецептора эпидермального фактора роста воспалительными клетками, что может вызвать гиперплазию бокаловидных клеток, уменьшить количество реснитчатых клеток, снизить защитную функцию, эвакуацию слизи и при этом увеличить ее продукцию. В свою очередь, эти механизмы увеличивают риск инфекции дыхательных путей, воспаления и фиброза. Эффективность бьющихся ресничек частично зависит от реологии слоя слизи, в контакте с которым они находятся. У пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей в слизи наблюдается большое количество нейтрофильной эластазы, сериновой протеазы, продуцируемой нейтрофилами, что повышает вязкость слизи и нарушает ее эвакуацию. Это способствует повреждению ресничек, нарушению их функции и приводит к секреции и высвобождению муцина, метаплазии секреторных клеток и гиперплазии дыхательных путей, нарушению клиренса с последующей окклюзией дистальных дыхательных путей, слабости дыхательных мышц и неэффективному кашлю [5].

Общий объем слизи, выводимой за сутки, по разным оценкам составляет 10–50 мл. Это количество может увеличиваться до 200 мл у лиц с хроническим бронхитом во время обострения. При продуктивном кашле с целью улучшения эвакуации мокроты применяют секретомоторные препараты, которые разделяют на мукокинетики, оказывающие рефлекторное действие (термопсис, ипекакуана, алтей и др.) и мукогидратанты, оказывающие релаксационное действие (эфирные масла (чабрец, анис, сосна, эвкалипт), йодид калия, йодид натрия); муколитики и мукокорректоры, которые включают препараты, нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета: вазичиноиды (бромгексин, амброксол), гвайфенезин, карбоцистеин. Препараты, действующие в просвете бронхов, разделяют на препараты, механизм действия которых

оказывается через дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов (ацетилцистеин, эрдостеин) и препараты, механизм действия которых оказывается через пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты (протеолитические ферменты – трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа) (рис. 1) [6]. Наибольшим эффектом обладают препараты смешанного действия – комбинированные [7].

Рассмотрим эффективность назначения противовоспалительных препаратов в комплексной терапии острого бронхита и обострения ХОБЛ на примере клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент В. 20 лет, студент, обратился в поликлинику с жалобами на мучительный кашель с трудноотделяемой желтоватой мокротой, затрудненное дыхание, подъем температуры до 37,4 °С. Считает себя больным 10 дней, заболел остро, когда появились температура 37,7 °С, головная боль, першение и боль в горле, насморк. Самостоятельно принимал 2 дня парацетомол для снижения температуры, терафлю, сосудосуживающие назальные капли, продолжал посещать занятия в институте. В течение следующих дней температура была 37,1 °С, выраженность симптомов снижалась. За 3 дня до вызова врача появился сухой надсадный мучительный кашель. Накануне при кашле стала откашливаться желтоватая вязкая мокрота, вечером отмечался подъем температуры до 37,4 °С.

Из анамнеза жизни: хронических заболеваний нет, ежегодно вакцинируется против гриппа и COVID-19, аллергических реакций на медикаментозные препараты нет, вредных привычек нет.

При осмотре общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 37,3 °С. Сатурация 95%. Телосложение нормостеническое, кожа обычной окраски. Дыхание через нос затрудненное, выделения слизистые,

прозрачные, в умеренном количестве. Зев гиперемирован, миндалины без налета, цианоз губ отсутствует. Отеков нет, лимфатические узлы не увеличены. Форма грудной клетки нормостеническая. Дыхание смешанное, ЧДД = 22 в мин. Перкуторно над легкими притупления звука нет, определяется звук с коробочным оттенком. Аускультативно жесткое дыхание, сухие диффузные свистящие и жужжащие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС = 95 в мин. Язык розовый, налета нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени при пальпации не выходит из-под реберной дуги, безболезненный, консистенция без патологий. Симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон, мочевого пузыря не увеличен, мочеточники безболезненны. Предварительный диагноз: острый бронхит.

По данным инструментальных и лабораторных исследований лейкоциты $9,5 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ 26 мм/ч. СРБ 10 мг/л. В общем анализе мочи патологии не выявлено. Посев мокроты не проводился, т.к. при остром бронхите микробиологические исследования рутинно не проводятся. Рентген грудной клетки: легочные поля не увеличены, очаговых изменений нет, определяется расширение и нечеткость рисунка корней. Боковые синусы свободные. Диафрагма соответствует нижнему контуру. Средостение без особенностей.

Отсутствие притупления при перкуссии, влажных хрипов при аускультации легких, лейкоцитоза, значительного повышения СОЭ, отсутствие очаговых изменений на рентгенографии легких позволяет исключить внебольничную пневмонию. Пульсоксиметрия исключила признаки дыхательной недостаточности. Клиническая картина, субфебрильная температура, отсутствие лейкоцитоза, незначительное повышение СОЭ и СРБ позволяют предположить вирусную этиологию заболевания.

Диагноз – «Основное заболевание: острый бронхит неуточненный. Обструктивный синдром, ДН – 0».

● **Рисунок 1.** Препараты, применяемые для лечения продуктивного кашля

● **Figure 1.** Drugs used to treat productive cough



Лечение сформировано на основе клинических рекомендаций ведения пациентов с острым бронхитом [8]:

- домашний режим;
- употребление жидкости (предпочтительнее витаминизированное питье) в объеме около 3000 мл/сут (30 мл × 75 кг плюс 500–700 мл «на болезнь»);
- использование дома увлажнителя воздуха;
- дыхательная гимнастика;
- при повышении температуры выше 38 °С показаны нестероидные противовоспалительные препараты;
- антибактериальную терапию при неосложненных вирусных бронхитах не применяют;
- наличие проведенной иммунопрофилактики и отсутствие выраженного интоксикационного синдрома позволяют исключить грипп, поэтому специфическая противовирусная терапия не показана;
- применение ингаляционных кортикостероидов у пациентов с острым бронхитом не рекомендовано;
- при остром бронхите, протекающем с продуктивным кашлем, назначение противокашлевых средств не рекомендовано, т. к. их назначение может сопровождаться нарушением мукоцилиарного клиренса;
- при наличии продуктивного кашля рекомендовано назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты;
- рутинное применение бронхолитиков при остром бронхите не рекомендовано, однако, учитывая наличие у пациента мучительного кашля и бронхообструктивного синдрома целесообразно использование комбинированного муколитического препарата, включающего бронхорасширяющий компонент.

Повторный визит был назначен через неделю. Со слов больного, при начале приема комбинированного препарата, соблюдении питьевого режима, выполнении дыхательной гимнастики и других рекомендаций улучшение состояния отмечалось на 2-й день. Кашель стал менее мучительным, мокрота отходила свободно. Температура на 2-й день нормализовалась. При осмотре на приеме состояние удовлетворительное, температура нормальная, жалобы на кашель и одышку не беспокоят. Температура 36,7 °С. Дыхание при аускультации везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Пациент был выписан на учебу. Таким образом, приведенный клинический случай острого бронхита демонстрирует положительную динамику и излечение острого бронхита без применения антибактериальной терапии, эффективность комбинированного муколитического препарата для облегчения продуктивного кашля.

Острый бронхит – это клинический термин, означающий самоизлечивающееся воспаление крупных дыхательных путей легкого, характеризующееся кашлем без пневмонии, которая диагностируется путем фокальной консолидации при осмотре или рентгенографии грудной клетки. Острый бронхит вызывается вирусами (~50% риновирусной инфекции) не менее чем в 90% случаев [9]. Изучение эффективности назначения при остром бронхите антибактериальной терапии и противокашлевых препаратов изучалось в многочисленных исследованиях,

большинство из которых показали отсутствие целесообразности назначения антибиотиков. С.С. Butler et al. провели наблюдение с участием 3402 пациентов из 13 европейских стран с острым кашлем. Тремя наиболее распространенными симптомами, помимо острого кашля (99,7%, n = 3358), были общее плохое самочувствие (80%, n = 2698) и выделение мокроты (77%, n = 2592). Средняя температура составила 36,8 °С (стандартное отклонение 1,59). Назначение антибиотиков варьировалось от 20 до 90% (53% в среднем) с большими различиями в классах назначаемых антибиотиков. Был сделан вывод, что различия в клинической картине не объясняют значительных различий в назначении антибиотиков при остром кашле в Европе. Вариации в назначении антибиотиков не связаны с клинически значимыми различиями в выздоровлении [10]. Современные клинические рекомендации не поддерживают лечение острого бронхита антибиотиками, однако до 85% случаев ошибочно лечатся антибиотиками, что не оказывает никакого влияния на выздоровление. Кроме того, неправильное использование антибиотиков создает возможность возникновения неблагоприятных побочных эффектов, а также способствует развитию устойчивости к антибиотикам [11, 12]. В Рекомендациях Немецкого респираторного общества по диагностике и лечению взрослых, страдающих острым, подострым и хроническим кашлем указывается, что антибиотикотерапия при остром бронхите показана лишь в немногих исключительных случаях (у пожилых и коморбидных пациентов), а отхаркивающие средства могут привести к субъективному улучшению кашля [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент С. 58 лет вызвал на дом врача из поликлиники. Жалобы на повышение температуры до 37,8 °С, кашель с зеленоватой вязкой мокротой, одышку. Из-за мучительного кашля 2 ночи не может спать. Считает себя больным около 3 дней, в течение которых стал беспокоить постоянный мучительный кашель, сильная одышка, температура к вечеру поднималась до 38,4°С. Вызывал СМП, но от предложенной госпитализации отказался, самостоятельно принимал сумамед, мукалтин. Использовал ингалятор ипратропия бромидом до 3 раз в сут., который уменьшал одышку, но не полностью. Мокрота сначала была слизистая, прозрачная, постепенно стала желтоватой, а затем приобрела зеленоватый оттенок, откашливалась с трудом. Пациент отмечает, что кашель его беспокоит ежедневно около последних 10 лет, преимущественно в утреннее время. В поликлинике 5 лет назад был выставлен диагноз ХОБЛ. Обострения заболевания последние 2 года бывают 1 раз в год, преимущественно в зимний период, сопровождаются подъемом температуры до 38 °С, усилением одышки, кашля и выделения мокроты. Эти эпизоды пациент расценивал как простуду, лечился амбулаторно, по назначению врача принимал антибиотики, название которых указать не может. Отмечает, что между обострениями чувствует себя удовлетворительно, при возникновении одышки использует ингалятор

ипратропия бромид. В течение 20 лет работает газовой ком на улице и в закрытых помещениях, отмечает воздействие низких температур при работе в зимний период. Стаж курения более 40 лет по 1–1,5 пачки в сут. (индекс курения примерно 25 пачка/лет). При осмотре общее состояние средней тяжести. Область глотки розовая, не воспаленная, дыхание через нос свободное. Язык розовый. Кожные покровы обычной окраски, акроцианоз. Периферических отеков нет. Грудная клетка эмфизематозная, расширена в поперечнике, перкуторно над легкими определяется легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно: в легких дыхание ослабленное. Выслушиваются разнокалиберные сухие хрипы по всем полям легких, усиливающиеся при форсированном дыхании, выдох удлинен. ЧДД 22 в мин. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет. ЧСС – 92 в мин, АД – 130/80 мм рт. ст. Сатурация периферической крови (SaO₂) – 92%, при незначительной физической нагрузке – 90%. Живот мягкий, безболезненный, печень перкуторно не увеличена, нижний край не выступает за край реберной дуги, безболезненный. Симптом Пастернацкого с двух сторон отрицательный. ИМТ – 23 кг/м². CAT-тест составил 17 баллов, Modified Medical Research Council (mMRC) – 2-й степени. Лабораторные данные: лейкоциты 12,5 × 10⁹/л, СОЭ 46 мм/ч. СРБ 45 мг/л. КТ грудной клетки: исследование выполнено с толщиной срезов 0,3 мм, контрастное усиление не проводилось. Доза 4,61 мЗв, аппарат Prime. Описание: на фоне диффузной центрилобулярной эмфиземы легочной ткани, фиброзных изменений «свежих» очагово-инфильтративных изменений не выявлено. Корни легких структурные, не деформированные, не расширенные. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Плевра – листки плевры не утолщены. Трахея и крупные бронхи воздушны, просвет не деформирован, видимых патологических образований не выявлено. Органы средостения визуализируются отчетливо, не смещены. Сердце расположено обычно, не увеличено в размерах, жидкости в перикарде нет. Лимфатические узлы средостения, корней легких, подмышечные не изменены. Мягкие ткани – патологических изменений

не выявлено. Костные структуры грудной клетки: свежих травматических изменений не выявлено. Эмфизема легких, участки пневмофиброза (рис. 2).

Результаты спирометрии (амбулаторное обследование год назад): ОФВ₁ 54%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 61% от должных значений, функциональная проба с сальбутамолом отрицательная.

Диагноз – «ХОБЛ среднетяжелая, с выраженными симптомами, эмфизематозный фенотип, с редкими обострениями, MMRC 2-й степени, CAT 17 баллов (GOLD B), обострение умеренной степени тяжести. Эмфизема легких, диффузный пневмофиброз. ДН II».

Лечение и его обоснование: пациент отказывается от госпитализации. Решение лечения амбулаторно обосновано следующими факторами: продолжительность заболевания 3 дня, ЧДД менее 24 в мин, ЧСС менее 95 уд/мин, SpO₂ более 92%. Диагноз внебольничной пневмонии по данным рентгенографии был снят [8].

Всем пациентам с обострением ХОБЛ рекомендуется назначение ингаляционных бронходилататоров. Поскольку у пациента ингалирование ипратропия бромида полностью не снимало одышку, была назначена двойная бронходилатирующая комбинация КДБА/КДАХ фенотерол и ипратропия бромид – беродуал с помощью небулайзера 3–4 раза в день 10 дней. Дыхательная гимнастика, постельный режим [8].

Выработка зеленой (гнойной) мокроты является высокочувствительным (94,4%) и специфичным (77%) фактором бактериальной флоры. Поэтому в руководствах рекомендуется лечение антибиотиками после изменения количества или цвета мокроты. Учитывая наличие температуры, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение СРБ, признаки гнойности мокроты, обострение было расценено как бактериальное, вследствие чего была назначена антибактериальная терапия: левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10 дней [8].

Через 3 дня пациенту осуществлен актив на дом. Состояние пациента относительно удовлетворительное. Отмечает улучшение самочувствия. Снижение температуры тела до 37,3 °С при вечернем измерении. Значительное снижение выраженности одышки, облегчение кашля,

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография органов грудной клетки

● **Figure 2.** Computed tomography of the chest organs



улучшение отхождения мокроты. Аускультативная картина в легких сохраняется, несколько уменьшилось количество сухих хрипов. ЧДД 20 в мин, ЧСС 85 в мин.

При объективном осмотре в поликлинике (визит на 10-й день заболевания) состояние удовлетворительное, в легких дыхание жесткое, единичные сухие хрипы в нижних отделах. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС – 68 в мин, АД – 120/70 мм рт. ст. В покое и при физической нагрузке SaO_2 – 96%. MMRC – 1, CAT – 7 баллов. В контрольных анализах крови отсутствие лейкоцитоза, СОЭ 18 мм/сек, СРБ 10 мг/л.

Рекомендовано: антихолинэргический препарат длительного действия тиотропия бромид моногидрат 18 мкг (капс.) по 1 капс/сут в одно и то же время в виде ингаляций с помощью ингалятора HandiHaler®, формотерола фумарата дигидрат 12 мкг 2 раза в сут. В связи с тем, что риск обострений низкий, прием ингаляционных глюкокортикостероидов рекомендован не был. Рекомендован отказ от курения, вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа. Клинический случай демонстрирует эффективность антибактериальной терапии обострения ХОБЛ бактериальной этиологии в комплексе с комбинированным муколитическим препаратом.

ОБСУЖДЕНИЕ

При ХОБЛ кашель отмечается у 70% пациентов. При обострении ХОБЛ кашель усиливается, мокрота приобретает желтоватый или зеленоватый оттенок, становится обильнее. Нарушение очищения дыхательных путей в случае вязкой трудноотделяемой мокроты приводит к задержке слизи и колонизации бактериями, что вызывает воспаление и повреждение легких. Гиперсекреция слизи может увеличивать число обострений ХОБЛ, препятствует работе дыхательных путей и нарушает газообмен, что утяжеляет течение заболевания. Распространенность кашля, наряду с предполагаемой ролью слизи в патогенезе ХОБЛ, обуславливает необходимость его симптоматического лечения. Рекомендации Немецкого респираторного общества по диагностике и лечению взрослых, страдающих острым, подострым и хроническим кашлем подчеркивают, что основная цель контроля мокроты должна быть направлена на снижение вязкости слизи, поддержание нормальной скорости секреции слизи и расширение бронхов для обеспечения эффективного клиренса. За счет увеличения объема секрета (отхаркивающие средства) и снижения вязкости (муколитики) мукоактивные препараты, облегчающие бронхиальный клиренс, удаляют вязкую слизь. В доклинических исследованиях большинство мукоактивных препаратов демонстрируют дополнительные свойства (противовоспалительные, антиоксидантные, местноанестезирующие, противовирусные), которые могут быть ответственны за их эффективность. В Германии чаще всего используются амброксол и N-ацетилцистеин, в англоязычных странах – гвайфенезин и йодид калия [12].

Эффективность применения отхаркивающих средств при лечении кашля продемонстрирована в многочисленных

исследованиях. Одним из примеров является Общенациональное исследование в Корее по изучению схем назначения и облегчения симптомов противокашлевых и отхаркивающих средств у пациентов с кашлем. Были обследованы 4 206 016 человек, острый бронхит был у 1 254 603 человек, ХОБЛ – у 13 974 человек, также были пациенты с другими респираторными заболеваниями. Противокашлевые и отхаркивающие средства в различных комбинациях получали 420 602 человека. В группу острого кашля вошли пациенты, которым были назначены лекарства в течение 4 нед. после постановки первоначального диагноза, в группу хронического кашля вошли пациенты, которым были назначены лекарства в течение 16 нед. после постановки первоначального диагноза. По итогам исследования был сделан вывод, что компонентами препарата, обеспечивающими наиболее высокие показатели облегчения симптомов, были «отхаркивающие средства без комбинации с препаратами, подавляющими кашель» в группах острого (84,3%) и хронического (70,4%) кашля. Отхаркивающие средства играют решающую роль в облегчении респираторного дискомфорта, вызванного присутствием вязкой мокроты у пациентов. Они разжижают мокроту и способствуют ее выведению из дыхательных путей. Длительное применение противокашлевых и отхаркивающих средств приводит к нежелательным явлениям, таким как сонливость, головокружение, тошнота и запоры. При постоянном кашле в отсутствие эффективности отхаркивающих препаратов необходимо дополнительное диагностическое обследование, а не увеличение дозировки лекарств и сроков их назначения [14].

Комбинированные мукоактивные препараты, как правило, обладают мультитропным действием, противовоспалительным эффектом, нормализуют реологические свойства мокроты, улучшают мукоцилиарный клиренс, расширяют бронхи, улучшают дренаж мокроты. Комбинированное лекарственное средство оказывает следующее симптоматическое действие: бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое. Эти эффекты играют решающую роль в лечении кашля, воздействуя на различные аспекты респираторных заболеваний. Показаниями к применению являются острые респираторные заболевания вирусной и бактериальной этиологии – острый бронхит, острый трахеобронхит, пневмония, а также хронические заболевания: ХОБЛ, кашлевой вариант бронхиальной астмы.

Основные действующие вещества комбинированного препарата: сальбутамола сульфат, бромгексина хлорид, гвайфенезин.

Сальбутамола сульфат обладает бронхорасширяющим эффектом за счет стимулирования бета-2-адренорецепторов бронхов, предупреждает или устраняет спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. β_2 -агонисты адренорецепторов усиливают клиренс альвеолярной эпителиальной жидкости и увеличивают мукоцилиарный клиренс, обладают противовоспалительным эффектом, подавляя высвобождение провоспалительных медиаторов из макрофагов,

подавляют высвобождение медиаторов тучных клеток (таких как гистамин и лейкотриены) из легких человека, снижают уровень провоспалительных медиаторов (хемокинов, цитокинов) в легких, снижают экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и уменьшают накопление нейтрофилов в легких, снижают проницаемость эндотелия и увеличивают продукцию сурфактанта [15].

Использование бронходилататоров играет центральную роль в лечении ХОБЛ. Бронходилататоры расслабляют тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей, снижают активность дыхательных мышц, улучшают вентиляцию. Снижают сопротивление дыхательных путей и эластичную нагрузку на мышцы вдоха при постоянной нагрузке [16]. В настоящее время доступны 3 класса бронходилататоров: бета-2-агонисты, антихолинергетики и метилксантины. Они могут использоваться отдельно или в сочетании друг с другом. В то время как муколитики и отхаркивающие средства в первую очередь работают на разжижение и стимулирование выведения слизи, бронходилататоры фокусируются на открытии дыхательных путей путем расслабления гладкой мускулатуры бронхов, что также способствует выведению мокроты [17].

Гвайфенезин – муколитическое средство, уменьшает поверхностное натяжение структур бронхолегочного аппарата; стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, деполимеризует кислые мукополисахариды, значительно снижает выработку муцина, снижает вязкость мокроты, активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный [18]. Применение перорального гвайфенезина стимулирует рецепторы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта с помощью желудочно-легочного рефлекса. Повышенная стимуляция блуждающего нерва в желудке и последующая активность блуждающего нерва в дыхательных путях могут способствовать эффективности мукоцилиарного клиренса [19]. Исследования на пациентах с продуктивным кашлем показали, что гвайфенезин снижает секрецию, вязкость, эластичность, синтез муцина, мукоцилиарный транспорт и чувствительность к кашлевому рефлексу [20]. В сравнительном исследовании гвайфенезин продемонстрировал более высокую эффективность, чем ацетилцистеин или амброксол, в увеличении скорости мукоцилиарного клиренса, ингибировании секреции муцина и улучшении реологии слизи на дифференцированных эпителиальных клетках дыхательных путей человека, стимулированных IL-13 для продукции дополнительного обильно секретируемого олигомерного гелеобразующего муцина 5AC [21]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило гвайфенезин в качестве безрецептурного отхаркивающего средства [19].

Бромгексина гидрохлорид оказывает муколитическое (секретолитическое), отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Увеличивает серозный компонент бронхиального секрета и активирует реснички мерцательного эпителия, воздействует на секреторные

эпителиальные клетки средних и малых бронхов, обеспечивая тем самым отхаркивающее действие препарата: снижение вязкости мокроты, увеличение ее объема и улучшение отхождения. Кроме того, бромгексин обладает антиоксидантными свойствами. Бромгексин является синтетическим производным растительного активного ингредиента вазицина (из листьев *Adhatoda vasica*). После приема бромгексина в плазме крови обнаружено не менее 10 различных метаболитов бромгексина, в том числе фармакологически активный метаболит амброксол. Обзор исследований, проведенный A. Zanasi et al., демонстрирует способность бромгексина уменьшить или полностью удалить мукополисахариды из мокроты. Получавшие бромгексин в комплексе с антибактериальной терапией 67% пациентов продемонстрировали благоприятный ответ на лечение, более быстрое выздоровление и значительно более короткую госпитализацию по сравнению с 51% пациентов, получавших только антибиотики ($p > 0,05$). Применение амоксициллина в сочетании с бромгексином (250 мг + 8 мг 4 р/сут.) у 192 пациентов с бактериальной инфекцией дыхательной системы, при оценке одышки, кашля и отхаркивания, измеренных с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), приводило к улучшению общего разрешения кашля ($p < 0,001$) и увеличению отхаркивания в первый день лечения ($p < 0,001$), к более быстрому уменьшению симптомов в первые дни лечения в сравнении с монотерапией амоксициллином [22].

Вспомогательные вещества, входящие в состав сиропа, также обладают противокашлевым эффектом: левоментол оказывает спазмолитическое и антисептическое действие; натрия бензоат – отхаркивающее действие; пропиленгликоль, содержащийся в сиропах от кашля, обладает бактерицидным действием. Каждый из этих препаратов воздействует на различные аспекты кашля, помогая в лечении и облегчении сопутствующих симптомов.

Эффективность применения фиксированной комбинации препаратов сальбутамол 2 мг + бромгексин гидрохлорид 8 мг + гвайфенезин 100 мг была подтверждена в исследовании с участием 426 пациентов с продуктивным кашлем на фоне обострения ХОБЛ / кашлевого варианта бронхиальной астмы. По сравнению с двойными комбинациями сальбутамол + бромгексин или сальбутамол + гвайфенезин, тройная фиксированная комбинация продемонстрировала более высокую эффективность и лучшую переносимость при продуктивном кашле. Отмечалось улучшение симптомов у большего числа пациентов и более раннее начало действий по снижению частоты и тяжести кашля, а также улучшение характеристик мокроты по сравнению с 2 другими группами комбинаций препаратов [23].

Сравнение фиксированной комбинации сальбутамол 2 мг + бромгексин гидрохлорид 8 мг + гвайфенезин 100 мг с другими противокашлевыми препаратами было проведено S. Jayaram et al. в группе из 50 пациентов с продуктивным кашлем. Как очень высокую эффективность 96% врачей оценили эффективность комбинации по рейтинговой шкале с использованием 3 клинических параметров – кашель, мокрота и одышка [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукоактивные препараты являются важной составляющей в лечении острого и хронического кашля при респираторных заболеваниях. Комбинированные мукоактивные препараты обладают мультитропным действием:

противовоспалительным эффектом, нормализуют реологические свойства мокроты, улучшают мукоцилиарный клиренс, расширяют бронхи, улучшают дренаж мокроты. 

Поступила / Received 28.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025
Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

1. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigitis P, Domingo Ribas C et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
2. Song WJ, An J, McGarvey L. Recent progress in the management of chronic cough. *Korean J Intern Med*. 2020;35(4):811–822. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.013>.
3. Mukae H, Kaneko T, Obase Y, Shinkai M, Matsunuma T, Takeyama K et al. The Japanese respiratory society guidelines for the management of cough and sputum (digest edition). *Respir Investig*. 2021;59(3):270–290. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.01.007>.
4. Shah BK, Singh B, Wang Y, Xie S, Wang C. Mucus Hypersecretion in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Treatment. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:8840594. <https://doi.org/10.1155/2023/8840594>.
5. Martin MJ, Harrison TW. Causes of chronic productive cough: An approach to management. *Respir Med*. 2015;109(9):1105–1113. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.020>.
6. Орлова НВ. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>. Orlova NV. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-74-81>.
7. Орлова НВ. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(17):124–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>. Orlova NV. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-124-131>.
8. Авдеев СН, Айсанов СН, Ардашева ТВ, Белевский АС, Демко ИВ, Зайцев АА и др. *Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких*. 2023. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf.
9. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMI Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
10. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall Jet al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMI*. 2009;338:b2242. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2242>.
11. Arroll B, Kenealy T. Antibiotics for acute bronchitis. *BMI*. 2001;322(7292):939–940. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.939>.
12. Zanasi A, Lanata L, Saibene F, Fontana G, Dicipinigitis PV, Venier V, De Blasio F. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-related acute cough in children. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:29. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0059-y>.
13. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med*. 2020;170:105939. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105939>.
14. An J, Lee H, Lee J, Kang SY, Yang MS, Song WJ et al. Prescription patterns and symptom relief of antitussives and expectorants in patients with cough: a nationwide study in Korea. *J Thorac Dis*. 2024;16(9):6150–6160. <https://doi.org/10.21037/jtd-23-1744>.
15. Bosmann M, Grailer JJ, Zhu K, Matthey MA, Sarma JV, Zetoune FS, Ward PA. Anti-inflammatory effects of β_2 adrenergic receptor agonists in experimental acute lung injury. *FASEB J*. 2012;26(5):2137–2144. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201640>.
16. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators Revisited. *Pharmacol Rev*. 2020;72(1):218–252. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018150>.
17. Hughes DT. Diseases of the respiratory system: cough suppressants, expectorants, and mucolytic agents. *Br Med J*. 1978;1(6121):1202–1203. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6121.1202>.
18. Morice AH, Kantar A, Dicipinigitis PV, Birring SS, McGarvey LP, Chung KF. Treating acute cough: wet versus dry – have we got the paradigm wrong? *ERJ Open Res*. 2015;1(2):00055–02015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00055-2015>.
19. Ohar JA, Donohue JF, Spangenthal S. The Role of Guaifenesin in the Management of Chronic Mucus Hypersecretion Associated with Stable Chronic Bronchitis: A Comprehensive Review. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(4):341–349. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.4.2019.0139>.
20. Albrecht HH, Dicipinigitis PV, Guenin EP. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0013-4>.
21. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res*. 2012;13(1):98. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-98>.
22. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med*. 2017;12:7. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>.
23. Prabhu Shankar S, Chandrashekar S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410/>.
24. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc*. 2000;98(2):68–70. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11016157/>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; vrach315@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Orlova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy of the Institute of Maternity and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vrach315@yandex.ru