



Лечение кашля при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе у пациентов группы риска

КЛЯЧКИНА И.Л., доцент

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

It's necessary to use a special method to treat an acute cough by patients with acute respiratory virus infections of excessive smoker. Often they have a productive acute cough. Hyperproduction of gluey bronchial mucus requires an assignation of effective mucolytic, expectorant agents, and hyperresponsiveness of mucosa of airways and frequent bronchial obstruction – bronchial spasmolytic. Unmasked, comparative, randomized study found out a high effectiveness of a complex agent Askoril, combining the all 3 effects. Absence of hard adverse reactions, decreasing of threat of polypragmasy by patients of adult-age groups and high clinical effectiveness make this agent into an object of choice in conditions of complex treatment of acute respiratory virus infections, proceeding with manifestations of bronchial obstruction and cough by smokers.

К е у в о р д с: cough, treatment, smoking, acute respiratory virus infections, bronchial obstruction, mucolytics, bronchial spasmolytic, Askoril.

В настоящее время *острые респираторные вирусные инфекции* (ОРВИ), включая грипп, являются самыми частыми болезнями в мире. Подвержены им все возрастные группы населения. В периоды ежегодных эпидемий заболевает до 10% населения Земли, а во время пандемий – в 4–5 раз больше [9]. В России ежегодно регистрируется около 40 млн случаев инфекционных болезней, до 93% в их структуре занимают ОРВИ и грипп [6, 14].

Столь высокая заболеваемость обусловливает значительные социальные и экономические последствия. В России ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа в среднем оценивается более чем в 10 млрд руб. [3, 15]. Смертность от гриппа и его осложнений занимает первое место среди всех инфекционных болезней. В структуре смертности ведущее место (80–90%) занимают пациенты старше 65 лет – лица пожилого возраста с отягощенным анамнезом, страдающие рядом тяжелых хронических болезней сердечно-сосудистой системы и органов дыхания.

ОРВИ обычно характеризуется типичным симптомокомплексом, включающим воспалительные изменения в носоглотке, явления интоксикации и *кашель*. Последний играет большую роль в самоочищении дыхательных путей как от ино-

родных тел, попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, кровь, гной, продукты тканевого распада). Кашель является пятой по частоте причиной, заставляющей амбулаторных больных обращаться к врачу, и занимает первое место среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы [2, 4, 12].

По длительности существования кашля выделяют острый кашель (табл. 1) продолжительностью до 3 нед и хронический – более 8 нед [1, 5, 11, 16]. Эти две категории не являются взаимоисключающими и такое деление в большой мере условно. Например, при ОРВИ острый кашель может продолжаться более 3 нед, что связано с развитием гиперреактивности бронхов. Продуктивность кашля определяется не столько отделением мокроты и ее количеством, сколько гиперпродукцией бронхиальной слизи в *дыхательных путях* (ДП) при их поражении (табл. 1).

У практически здоровых людей, заболевших ОРВИ, кашель не требует обязательного направления в стационар. В то же время пациенты групп риска, например, страдающие хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой, у которых ОРВИ является пусковым механизмом обострения



Таблица 1

Основные причины острого и хронического кашля [11]

Острый кашель (до 3 нед)	Хронический кашель (8 нед и более)
Непродуктивный	
ОРВИ, риниты и синуситы (аллергические и неаллергические), ТЭЛА, сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, перикардит, пневмоторакс, аспирация инородного тела, коклюш	БА (кашлевой вариант), хронические воспаления носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием ИАПФ, объемные процессы в средостении, невротический (психогенный)
Продуктивный	
Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазии, БА (классический вариант), рак бронхов, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность

Примечание. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, БА – бронхиальная астма, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

заболевания, а также больные с тяжелыми хроническими интеркуррентными заболеваниями нередко подлежат госпитализации. ОРВИ (грипп) часто расцениваются у этой категории лиц как эпизод острого кашля.

Табакокурение – одна из основных экзогенных причин развития хронического обструктивного бронхита, в патогенезе которого важное место отводится развитию нарушения мукоцилиарного транспорта – гиперсекреции бронхиальной слизи и угнетении активности реснитчатых клеток эпителия (рис. 1). В процессе формирования этого дисбаланса, по сути – окислительного (оксидативного) стресса, повреждаются биологические мембраны клеток легочной ткани. Возникают хронический воспалительный процесс дыхательных путей и медленное, прогрессирующее снижение вентиляционной функции легких [10].

Проблема появляется обычно при необходимости терапии острого кашля у заболевших ОРВИ курильщиков. Острый кашель у них чаще всего продуктивный. Гиперпродукция вязкой бронхиальной слизи требует назначения эффективных муколитических препаратов, а гиперреактивность слизистой оболочки дыхательных путей

и частая бронхиальная обструкция – бронхолитических средств.

Для исключения полипрагмазии назначают комбинированные препараты. Один из них – **аскорил**, в состав которого входят *сальбутамол, бромгексин и гвайфенезин*.

Сальбутамол – бета-адреномиметик с избирательной активностью. Селективно стимулирует бета₂-адренорецепторы, локализующиеся, в частности, в бронхах. Обладает выраженными бронхолитическими свойствами: предупреждает и купирует бронхоспазм, снижает со-

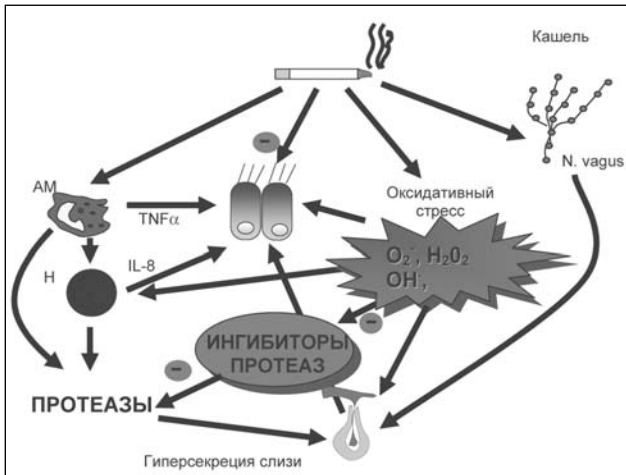


Рис. 1. Схема развития гиперсекреции слизи и нарушения мукоцилиарного клиренса под воздействием табачного дыма и оксидативного стресса. AM – альвеолярные макрофаги; Н – нейтрофилы; TNFα – опухоленекротический фактор; IL-8 – интерлейкин 8



противление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Бронхолитический эффект обусловлен расслаблением гладкой мускулатуры бронхов. Тормозит выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, анти-IgE-индуцированный выброс гистамина, предупреждает развитие обусловленного антигеном бронхоспазма. Устраняет антигензависимое подавление мукоцилиарного транспорта, улучшает мукоцилиарный клиренс и выделение факторов хемотаксиса нейтрофилов, умеренно стимулирует секрецию слизи, активирует функции мерцательного эпителия, стимулирует восстановление функции реснитчатого эпителия дыхательных путей.

Бромгексина гидрохлорид оказывает муколитическое и отхаркивающее действие посредством деполимеризации и разрушения мукопротеинов и мукополисахаридов, входящих в состав мокроты. Кроме того, стимулирует деятельность секреторных клеток слизистых оболочек бронхов, продуцирующих сурфактант, который обеспечивает стабильность альвеол в процессе дыхания, защиту от неблагоприятных факторов, а также улучшение реологических свойств бронхиальной слизи (уменьшение адгезивности, формирование 2 фаз бронхиальной слизи – золь и гель), способствующим лучшему ее удалению. При приеме внутрь полное всасывание (99%) происходит в течение 30 мин. Биодоступность при пероральном приеме составляет 80% вследствие эффекта «первого прохождения» через печень. В плазме связывается с белками. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. В печени подвергается деметилированию и окислению. Часть образующихся метаболитов сохраняет активность. $T_{1/2}$ достигает 15 ч вследствие медленной обратной диффузии из тканей. Экскретируется почками в виде метаболитов – 99%, в неизменном виде – 1%.

Гвайфенезин – отхаркивающее средство. Стимулирует секрецию жидких частей бронхиальной слизи, повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи. Уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, что снижает ее вязкость и облегчает эвакуацию из дыхательных путей. Всасывается в желудочно-кишечном тракте,

быстро метаболизируется и выводится с мочой. $T_{1/2}$ – 1 ч. Основным метаболит – β -(2-метоксифенокси) молочная кислота.

По данным проведенных исследований эффективности и безопасности аскорила у пациентов с различными болезнями органов дыхания (острый и хронический бронхит, бронхиальная астма, пневмония), в России и за рубежом была отмечена высокая эффективность препарата (78–96%) [7, 8, 17]. Особенно четко этот эффект прослеживается у больных хроническим обструктивным бронхитом, что выражается достоверным улучшением бронхиальной проходимости [7], уменьшением интенсивности кашля, облегчением удаления мокроты. Начало действия препарата – уже к концу первого дня его приема. Серьезных побочных эффектов не отмечено. У 6–8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме аскорила 30 мл/сут [7, 8], исчезающие при снижении дозы препарата. Отмечена фармакоэкономическая выгода использования аскорила по сравнению с комбинацией муколитика и бронхолитика [7].

Цель исследования

Оценка клинической эффективности и безопасности применения двух схем терапии: комплексного препарата «Аскорил» (Гленмарк) и стандартной терапии ОРВИ, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции и кашлем у курильщиков.

Материал и методы

Открытое, сравнительное, рандомизированное исследование было проведено в марте – мае 2008 г. В исследование включены пациенты, отобранные согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения в исследование: письменное согласие на участие в исследовании; возможность лечения в амбулаторных условиях; обязательное наличие у больного двух симптомов простуды¹ (затруднение носового дыхания, выделения из носа) и, как минимум, двух дополнительных симптомов ОРВИ (слабость, недомогание, повышение температуры,

¹ Правомочно использование следующих терминов: ОРВИ, инфекция верхних дыхательных путей, острый бронхит, острый трахеобронхит и др.



Таблица 2

Демографические показатели, абс. число

Показатель	Аскорил (А), n=31	Стандартная терапия (Ст), n=29
Возраст, лет (M±δ)	47,7±13,1	46,6±10,5
Сопутствующие заболевания:		
Сердечно-сосудистая система	7	8
Система органов дыхания	–	–
Желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарная система	5	7
Мочевыделительная система	3	1
Эндокринная система	2	–
Другие	2	3

озноб, мышечные боли, болезненность при глотании, гиперемия зева и др.); наличие/усиление кашля с отделением мокроты или без нее; стаж курения; отсутствие у пациентов показаний к назначению антибиотиков (возраст >75 лет при наличии лихорадки, сердечная недостаточность, инсулинозависимый сахарный диабет, серьезные неврологические нарушения – инсульт).

Критерии исключения: состояние, требующее направления в отделение реанимации и интенсивной терапии; подтвержденная или предполагаемая непереносимость компонентов препарата «Аскорил»; диагностированные/установленные ранее заболевания органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез, саркоидоз, рак легкого, аллергические заболевания и др.); пациенты принимающие теофиллин, ингибиторы моноаминоксидазы, β-блокаторы, диуретики, системные глюкокортикостероиды, противокашлевые препараты.

Были запланированы 4 визита: 1-й – 1-е сутки на приеме врача (осмотр, рандомизация, выдача дневника, заполнение индивидуальной регистрационной карточки, 2-й – 2-е сутки (по телефону) уточнение переносимости препаратов, 3-й – 5-е сутки лечения – решение вопроса об эффективности терапии и продолжении/завершении выбранного лечения, 4-й – 10-е сутки лечения, завершающий. В ходе исследования все пациенты ведут ежедневный дневник, отвечая на вопросы и оценивая свое состояние в баллах соответственно шкалам оценки симптомов.

Всего в исследование включено 60 пациентов (46 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 23 до 72 лет, средний возраст – 41,2±11,8 года. Все они получали лекарственные препараты, общепринятые при терапии ОРВИ (гриппа).

Для назначения муколитических препаратов больные были рандомизированы методом случайной выборки на 2 группы: 1-я группа (А), 31 пациент, получала исследуемый препарат «Аскорил», 2-я группа (Ст), 29 больных, получала стандартную терапию ОРВИ + муколитики (бромгексин, ацетицистеин, амброксол, растительные отхаркивающие средства).

Обе группы были абсолютно сопоставимы по демографическим показателям, наличию сопутствующих заболеваний, статусу курения (табл. 2, 3), выраженности симптомов заболевания.

Результаты и обсуждение

Оценка интенсивности дневного и ночного кашля проводилась по 6-балльной шкале БОК (табл. 4) [13]. На тяжелый

Таблица 3

Статус курения, (M±δ)

Показатель	Группа А	Группа Ст
Количество сигарет в день, шт.	14,2±6,1	13,6±5,0
Стаж курения, лет	21,7±8,9	22,0±9,3
Количество пачек/лет	15,4±8,9	15,5±8,5



Оценка дневного и ночного кашля – шкала БОК, баллы

Дневной кашель		Ночной кашель	
0	Нет кашля	0	Нет кашля
1	Единичные кашлевые толчки	1	Кашель, не прерывающий сон
2	Редкий кашель в течение дня	2	Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз
3	Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3	Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз
4	Частый кашель, снижающий дневную активность	4	Частое прерывание сна
5	Тяжелый кашель, при котором невозможна дневная активность	5	Кашель, не дающий возможности уснуть

кашель (3–4 балла) жаловались 87,1% больных группы А и 96,6% больных группы Ст. Достоверные различия степени интенсивности дневного кашля ($p < 0,01$) отмечены к 5-м суткам лечения. Различия сохранялись в течение 5–8-х суток лечения и эффективность терапии дневного кашля в обеих группах сравнивалась только к 9–10-м суткам лечения.

Динамика тяжелого дневного кашля отражена на рис. 2. Степень интенсивности ночного кашля начала достоверно уменьшаться в группе А по сравнению с группой Ст начиная с 1-го дня терапии ($p < 0,01$). Это преимущество у больных, принимавших аскорил ($p < 0,01$, $p < 0,05$), сохранялось до 9-х суток лечения (рис. 3).

На протяжении первых 5 сут лечения только 9 больных из обеих групп отделяло умеренное количество мокроты (> 30 мл/сут). На 2-е сутки лечения в группе А количество пациентов, отделяющих мокроту, возросло до 96,7%, а в группе Ст такое же число пациентов отмечено только на 3-и сутки лечения.

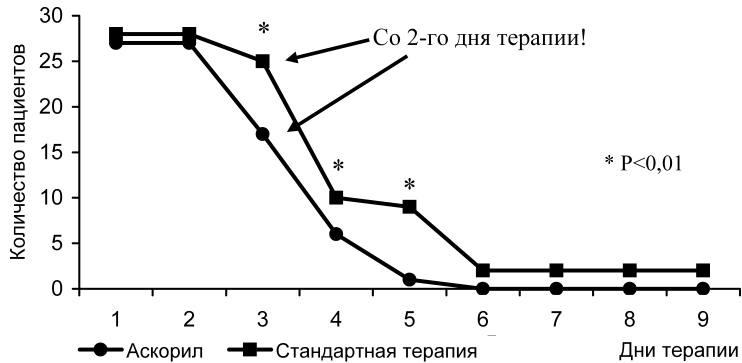


Рис. 2. Динамика дневного тяжелого кашля (3–5 баллов по шкале ВАШ) в ходе терапии аскорилом в сравнении со стандартной терапией

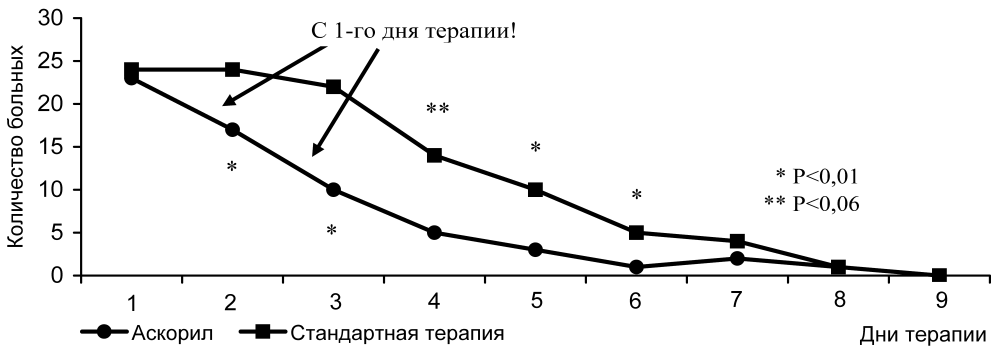


Рис. 3. Динамика ночного тяжелого кашля в ходе терапии аскорилом по сравнению со стандартной терапией

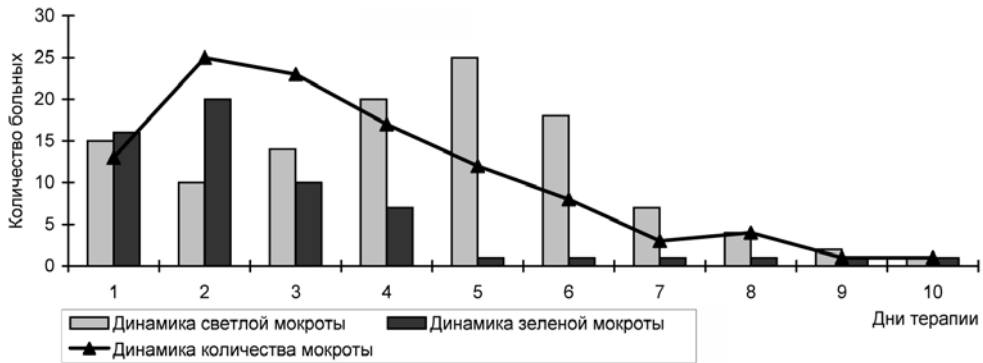


Рис. 4. Динамика количества и цвета мокроты во время лечения больных ОРВИ аскорилом

Достоверно более выраженная динамика уменьшения количества гнойной мокроты была зарегистрирована в группе А, начиная с 3-го дня заболевания ($p < 0,07$).

Равенство показателей в обеих группах сохранялось до 6-х суток (рис 4). Начиная с 7-х сут различие между группами становится статистически достоверным ($p < 0,01$). На 6–7-е сутки лечения достоверно уменьшилось количество больных, отделяющих зеленую мокроту, в группе получавших аскорил по сравнению с группой Ст ($p < 0,02$).

На 6–8-е сутки отмечена четкая тенденция к преобладанию больных из группы аскорила, готовых завершить лечение, над группой стандартной терапии. Побочных явлений не отмечено ни у одного больного.

Таким образом, обе схемы терапии безопасны и эффективны. Установлена более высокая эффективность аскорила по сравнению со стандартной терапией. Продемонстрирована возможность значительного укорочения периода выраженности симптомов и более раннего завершения терапии по поводу ОРВИ.

Литература

1. Вайнбергер С., Браунвальд Ю. Кашель и кровохарканье. Кн. 1. С. 233–236. В кн.: Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону: В 2 кн. / Пер. с англ. М., Практика. – 2002.
2. Зайцев А.А., Синопольников А.И. Грипп: диагностика и лечение // Рос. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 22. – С. 1494–1501.
3. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 1994–2003 гг. ЗНиСО, 1995–2004 гг.
4. Овчинников А.Ю., Деточка Я.В., Ровкина Е.И. Кашель: Метод. рек. – М., 2006.
5. Резников А.М., Марченков Я.В. Хронический персистирующий кашель // Пульмонолог. – 2002. – № 4. – С. 40–41.
6. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. – М., 2001. – 16 с.
7. Федосеев Г.Б., Зинакова М.К., Ровкина Е.И., Щукина Т.В. // Новые Санкт-Петербургские врач. вedom. – 2002. – Т. 20, № 2. – С. 64–67.
8. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «Аскорил» в амбулаторной практике // Новые Санкт-Петербургские врач. вedom. – 2002. – Т. 19, № 1. – С. 69–70.

9. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей // Пульмонолог. – 1999. – № 2. – С. 8–9.
10. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания // Рос. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 22. – С. 1477–1482.
11. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. – Рязань, 2000. – 102 с.
12. Шварц Л.С. БМЭ, 1959 г., Т. 12.
13. Hsu J.V., Stone R.A., Logan-Sinclair R.B. et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder // Eur. Respir. J. 1994;7:1246–1253.
14. http://www.fcgsen.ru/DOC/infec_jan-june_2008.xls
15. <http://www.gripp.ru/info.aspx?id=69>
16. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;114:133–181s.
17. Jajaram S., Anish Desai. Efficacy and Safety of Ascoril Expectorant and Other Cough Formula // JIMA. 2000;2:1–4.