

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашневим

УДК 615.23:616.24-008.4

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

С.В.Степаненко, В.І.Чуєшов

Національний фармацевтичний університет

Проведено огляд літературних джерел стосовно захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень та показано доцільність використання комбінованих засобів для їх лікування. Запропоновано два варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, що містить амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

Запальні захворювання дихальних шляхів широко розповсюджені серед населення України і є однією з найбільш важливих медичних проблем [6-8]. Ці захворювання найчастіше є причиною тривалої непрацездатності, а також інвалідності серед дорослого населення [6, 11, 13].

За останні роки відзначається зростання захворюваності на бронхіти, що перебігають із синдромом бронхіальної обструкції (спазмом бронхів). Сформовано поняття нового захворювання, що прийнято називати “хронічне обструктивне захворювання легень” (ХОЗЛ), яке характеризується частково необоротним обмеженням повітряного потоку, що носить неухильно прогресуючий характер, що викликано аномальною запальною реакцією легеневої тканини на вплив різних патогенних подразників та газів [1, 2, 14].

Діагноз ХОЗЛ може бути поставлений у пацієнтів за наявності таких симптомів як кашель, продукція мокротиння, задишка (викликана бронхообструкцією), вплив факторів ризику в анамнезі (зокрема паління), запалення [11-14, 17].

Більшість хворих зі захворюваннями дихальних шляхів специфічного лікування не потребує. Для зменшення загальних скарг призначають нестероїдні протизапальні препарати, іноді — протикашлеві засоби. Деякі спеціалісти рекомендують застосовувати бронходилататори [3, 4, 11, 18, 20].

Основою симптоматичного лікування захворювань дихальних шляхів є бронхолітики, що можуть призначатись як за потребою пацієнта для зменшення виразності симптоматики в стабільно-

му стані та при його погіршенні, так і регулярно як превентивна терапія [3, 5, 11, 12, 19].

Для лікування бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються кашлем з важко відділяємим мокротинням, застосовують препарати, які стимулюють відхаркування — секретомоторні засоби [3, 5, 11, 14].

Дію відхаркувальних засобів спрямовано на збільшення золь-шару мокротиння, зміну його в'язкості, підвищення активності війок та ліквідацію бронхоспазму. У зв'язку з цим відхаркувальні засоби за механізмом дії поділяють на дві основні групи: засоби, що стимулюють відхаркування, та муколітичні засоби [3, 5, 14].

Засоби, що стимулюють відхаркування, посилюють фізіологічну активність миготливого епітелію та перистальтику бронхіол, сприяють проходженню мокротиння із нижніх у верхні відділи дихальних шляхів та його виведенню. Зазначені ефекти супроводжуються збільшенням секреції бронхіальних залоз і деяким зменшенням густини мокротиння [3, 5, 9, 14, 20].

Препарати даної групи поділяють на дві підгрупи:

- засоби рефлекторної дії (засоби рослинного походження — корінь солодки, оману, трава термопсису). При внутрішньому застосуванні виявляють помірні подразнювальні властивості на рецептори шлунка і рефлекторно підвищують активність миготливого епітелію дихальних шляхів, стимулюють перистальтичні скорочення бронхіол, що сприяє відходженню мокротиння. Деякі засоби виявляють також пряму дію за рахунок виділення ефірної олії через дихальні шляхи, викликаючи розрідження мокротиння та посилення секреції (корінь оману) [3, 5, 9, 14];
- відхаркувальні засоби резорбтивної дії (натрію і калію йодид, амонію хлорид, натрію гідрокарбонат) після внутрішнього застосування виділяються через слизову оболонку дихальних шляхів, стимулюють бронхіальні залози та викликають безпосереднє розрідження мокротиння [3, 5, 14]. Вони також дещо підвищують рухову активність миготливого епітелію дихальних шля-

Таблиця 1

Варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів

Склад №1		Склад №2	
Кетотифену fumarату	1 мг	Кетотифену fumarату	1 мг
Амброксолу гідрохлориду	15 мг	Амброксолу гідрохлориду	15 мг
Теоброміну	50 мг	Екстракту кореня солодки сухого	10 мг
		Теоброміну	50 мг

хів. Особливо активно розріджують мокротиння препарати йоду.

Найбільш ефективними протикашлевими засобами з еферентною периферичною дією є бронхосекретолітичні препарати, або муколітики. До них належать амброксол (амброгексал, лазолван), бромгексин (бізолвон), похідні цистеїну (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, АЦЦ, М-ацетилцистеїн (флуїмуцил, пульмозим), протеолітичні ферменти (дезоксирибонуклеаза) та ін. Особливістю муколітиків є те, що при розрідженні мокротиння вони практично не впливають на його об'єм. Розріджувальна дія протеолітичних ферментів ґрунтується на розриванні пептидних зв'язків білкових молекул бронхіального секрету [3, 5, 14, 15].

Амброксол, ацетилцистеїн, карбоцистеїн і бромгексин порушують цілісність дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до його розрідження. Бромгексин і амброксол також стимулюють синтез ендogenous легеневого сурфактанту (антиателектичного фактора). Згідно з даними літератури сурфактант перешкоджає спазму бронхів, одночасно зменшує в'язкість мокротиння і перешкоджає прилипанню його до стінок бронхів. Крім того, сурфактант прискорює виведення слизу з бронхів, збільшує частоту рухів миготливого епітелію [3, 5, 15, 20].

Таким чином, підвищення активності сурфактанту муколітичними протикашлевими засобами

сприяє зменшенню патологічного процесу за рахунок нормалізації кількості утворення бронхіального секрету, зменшення його в'язкості та полегшення виведення, тобто поліпшення, у цілому, дренажної функції легень [3, 5, 14, 15, 20].

Особливістю фармакологічної дії амброксолу та бромгексину є також активація гідролітичних ферментів і підсилення мукоциліарного транспорту мокротиння. Такий механізм дії забезпечує прояв двох основних фармакологічних ефектів — муколітичного і відхаркувального [3, 5, 15, 20].

Таким чином, враховуючи наведені симптоми, можна бачити, що лікування захворювань дихальних шляхів потребує комбінованої терапії — тривалого прийому 2-х — 4-х препаратів по декілька разів на день, що суттєво ускладнює ефективність лікування, особливо у дітей та пацієнтів похилого віку. Тому в амбулаторній практиці доцільно використовувати комбіновані засоби, що дозволяють зменшити кількість та кратність прийому та ризик виникнення побічних реакцій.

На фармацевтичному ринку України вже спостерігається тенденція до застосування комбінованих препаратів для лікування такого захворювання дихальних шляхів як бронхіальна астма [5, 20].

Проте можна відзначити практичну відсутність вітчизняних комплексних препаратів для лікування хронічних обструктивних захворювань легень. Серед таких можна навести комбінований препарат

Таблиця 2

Фармакологічна характеристика компонентів комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів

Компонент	Фармакологічна характеристика
Кетотифену fumarат	Виявляє протиалергічну активність шляхом пригнічення дії ендogenous медіаторів запалення і вивільнення медіаторів алергії. Кетотифен не чинить бронхорозширювальний ефект. Накопичення під впливом кетотифену цАМФ пригнічує поєднання міозину з актином, що зменшує скорочувальну активність гладеньких м'язів, сприяє розслабленню бронхів та усуненню бронхоспазму [3, 5, 18, 20]
Амброксолу гідрохлорид	Секретолітичний та секретомоторний засіб, який виявляє стимулюючу дію на серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів, що сприяє підвищенню секреції слизу та зміні співвідношення серозного і слизового компонентів мокротиння. Це, а також активація гідролізуючих ферментів та підвищення рухової активності миготливого епітелію бронхів сприяють покращенню відокремлення патологічного секрету від стінок бронхів та його виведенню з дихальних шляхів. Амброксол підвищує вміст сурфактанту в легенях, попереджує його деструкцію в пневмоцитах, що також сприяє покращенню дренажної функції легень. Препарат не викликає надмірного утворення бронхіального секрету та зменшує спастичну гіперактивність бронхів в умовах їх запалення [3, 5, 15, 20]
Теобромін	Похідне ксантину, чинить стимулюючий вплив на серцеву діяльність, підвищує концентрацію цАМФ у тканинах, що призводить до розширення бронхів, підвищення мукоциліарного кліренсу, поліпшення легеневого кровообігу та гальмування виділення медіаторів анафілактичних реакцій [3, 5, 20]
Екстракт кореня солодки сухий	Містить глікуразид, гліциризинову кислоту, флавоноїди, ситостерин, пектини, цукор, крохмаль, слиз та інші біологічно активні речовини. Він виявляє виражені відхаркувальні властивості. Гліциризинова кислота виявляє протизапальні властивості. Ліквіритозид (флавоноїдний глікозид) та 2,4,4-тріоксисалкон діють як спазмолітики [3, 5, 9, 16, 20]

“ТОС-МАЙ” (виробник “Сперко” Україна), що містить декстрометорфану гідробромід, бензокаїн, натрію бензоат і гвайяколсульфонат калію та чинить протикашлеву, муколітичну та відхаркувальну дію, а також препарати “Кодесан” (містить кодеїну фосфат, екстракт термопсису сухий, корінь солодки та натрію гідрокарбонат) та “Кодтерпін” (містить кодеїну фосфат, терпінгідрат та натрію гідрокарбонат) виробництва “ІнтерХім” (м. Одеса), які чинять протикашлеву та відхаркувальну дію [3, 5].

Слід ще раз підкреслити, що поєднання декількох діючих речовин з різними фармакологічними властивостями дозволяє водночас позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, що дає змогу суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування, та підвищити якість життя хворого.

Враховуючи вищенаведене, нами було обрано створення саме комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, до складу якого запропоновано вводити амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

Нами запропоновані два варіанти складу зазначеного лікарського засобу, що наведено в табл. 1.

Основну фармакологічну характеристику компонентів запропонованого комбінованого лікарського засобу для лікування захворювань дихальних шляхів наведено в табл. 2.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літературних джерел стосовно захворюваності на хронічні обструктивні захворювання легень та препаратів для їх лікування. Показано доцільність використання комбінованих засобів у процесі лікування зазначених захворювань, що дозволяє зменшити кількість та кратність прийому, ризик виникнення побічних реакцій, а також позитивно вплинути на всі ланки патологічного процесу, знизити терапевтичні дози діючих речовин, уникнути поліпрагмазії, суттєво скоротити час, необхідний для проведення лікування, та підвищити якість життя хворого.

2. Запропоновано два варіанти складу комбінованого лікарського засобу для лікування хронічних обструктивних захворювань легень, до складу якого пропонується ввести амброксол, кетотифен, теобромін та екстракт кореня солодки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. // Русс. мед. журн. — 2003. — Т. 11, №4. — С. 182-188.
2. Бережной В.В., Тихенко Т.А. // Мистецтво лікування. — 2004. — №2. — С. 68-69.
3. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М.: Универсум пубблишинг, 1996. — 176 с.
4. Зупанец І.А., Бездетко Н.В., Безуглая Н.П., Зайченко А.В. // Клиническая фармация. — 2002. — Т. 6, №4. — С. 3-8.
5. Листопад А. // Провизор. — 2000. — №2. — С. 26-29.
6. Медицинская статистика Украины: статистико-аналитический справочник. — К., 2000. — 120 с.
7. Серета Е.В. // Фарматека. — 2002. — №11. — С. 38-44.
8. Таточенко В.К. Бронхиты / Под ред. В.К.Таточенко. — М.: Медицина, 2000. — С. 101-111.
9. Asl M.N., Hosseinzadeh H. // Phytother. Res. — 2008. — Jun. — Vol. 22 (6). — P. 709-724.
10. Chung K.F. // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008. — Vol. 187. — P. 343-368.
11. Gonzales R., Sande M.A. // Ann. Intern. Med. — 2000. — Vol. 133. — P. 981-990.
12. Knutson D., Braun C. // Am. Fam. Phys. — 2002. — Vol. 65. — P. 2039-2044.
13. Longo B.M., Yang W. // J. Toxicol. Environ. Health A. — 2008. — Vol. 71 (24). — P. 1565-1571.
14. Macfarlane J., Holmes W., Gard P. et al. // Thorax. — 2001. — Vol. 56. — P. 109-114.
15. Malerba M., Ragnoli B. // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. — 2008. — Aug. — Vol. 4 (8). — P. 1119-1129.
16. Martin M.D., Sherman J., van der Ven P. et al. // Gen. Dent. — 2008. — Mar.-Apr. — Vol. 56 (2). — P. 206-212, 224.
17. Patel R.R., Ryu J.H., Vassallo R. // Drugs. — 2008. — Vol. 68 (11). — P. 1511-1527.
18. Sanchis-Merino M.E., Montero J.A., Ruiz-Moreno J.M. et al. // Exp. Eye Res. — 2008. — May. — Vol. 86 (5). — P. 791-797.
19. Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R. // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 518-520.
20. Yanney M., Vyas H. // Arch. Dis. Child. — 2008. — Vol. 93 (9). — P. 793-798.

УДК 615.23:616.24-008.4

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

С.В.Степаненко, В.И.Чуешов

Проведен обзор литературных источников относительно заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких и показана целесообразность использования комбинированных средств для их лечения. Предложены два варианта состава комбинированного лекарственного средства для лечения хронических обструктивных заболеваний легких, которое содержит амброксол, кетотифен, теобромин и экстракт корня солодки.

UDC 615.23:616.24-008.4

PERSPECTIVES OF CREATING AND USING COMBINED MEDICINES IN THERAPY OF RESPIRATORY TRACT DISEASES

S.V.Stepanenko, V.I.Chueshov

The review of literary sources concerning morbidity of chronic obstructive diseases of lungs has been conducted and the expedience of using combined medicines for treating the diseases mentioned has been shown. Two variants of the combined medicine composition containing ambroxol, ketotifene, theobromine and the licorice root extract have been offered for treating chronic obstructive diseases of lungs.