

Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом

М.А. Панякина, к.м.н.; А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра оториноларингологии факультета последипломного образования

Основным критерием хронического риносинусита (РС), согласно современным международным рекомендациям, принято считать наличие симптомов заболевания в течение более чем 12 недель в год (1). Степень тяжести заболевания в рекомендациях EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, 2007) определяют на основании субъективной оценки выраженности РС посредством визуальной аналоговой шкалы (0–10 см):

- 0–3 – легкая степень выраженности признака;
- > 3–7 – умеренная степень;
- > 7–10 – выраженная степень.

В статье рассматриваются методы лечения обострений хронического риносинусита (ХРС), при которых медикаментозная терапия, безусловно, является приоритетной по сравнению с хирургическими способами лечения.

Несмотря на широкий арсенал препаратов на фармацевтическом рынке, оториноларингологи продолжают совершенствовать тактику медикаментозного лечения больных ХРС. Это обусловлено широкой распространенностью и неуклонным ростом данной патологии, сложностью установления этиологии заболевания, растущей резистентностью возбудителей в связи с нерациональным лечением и многими другими факторами (1, 2, 3).

Выяснение патогенеза данного заболевания всегда сопряжено с рядом сложностей, поскольку многие его аспекты до конца не изучены. Однако можно кратко охарактеризовать основные звенья

следующим образом: существует некий триггерный механизм, например инфекция, некий фон заболевания, например снижение иммунитета, нарушения анатомии полости носа и околоносовых пазух, аллергия и др. Развивающийся патологический процесс приводит к отеку слизистой оболочки полости носа, блокированию естественных соустьев околоносовых пазух, застою секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса. Если вовремя не устранить способствующие заболеванию факторы или неадекватно воздействовать на триггерный фактор, создаются условия так называемого «порочного круга» с формированием хронического воспалительного процесса (1).

Вовлечение слизистой оболочки в патологический процесс, нарушение ее работы и связанная с этим опасность развития осложнений требуют использования в терапии РС муколитиков, которые в настоящее время входят в стандарт лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов (1, 4, 5, 6).

Мукоактивные препараты включают лекарственные средства, обладающие одним или несколькими эффектами: муколитическим, секретолитическим и секретомоторным.

Муколитические препараты (ацетилцистеин, карбоцистеин, месна) уменьшают вязкость секрета и разжижают его, изменяя физико-химические свойства. При этом количество секрета существенно не увеличивается.

Секретолитические препараты улучшают эвакуацию слизи путем изменения ее внутриклеточного образования. Эфирные масла растительного происхождения, экстракты различных растений, производные креозота (гваякол) и синтетические бензила-

мины, бромгексин и амброксол оказывают секретолитический эффект посредством усиления секреции бронхиальных желез.

К секретомоторным препаратам относят лекарственные средства, которые через различные механизмы, в основном путем усиления моторной активности мерцательного эпителия, повышают эффективность мукоцилиарного очищения. Типичными представителями этой группы являются бронхорасширяющие средства, стимуляторы бета₂-адренорецепторов. Секретомоторным действием обладают также теofilлин, бензиламин и эфирные масла. Прием медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и функцию ресничек позволяет реактивировать нарушенное мукоцилиарное очищение.

В оториноларингологии используют несколько групп мукоактивных препаратов, обладающих различными механизмами действия. Критериями выбора препарата являются особенности его действия и индивидуальная ситуация.

Так, популярные в прошлом муколитические ферменты – трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза – в настоящее время в оториноларингологии используют ограниченно в связи с рядом выраженных побочных эффектов и невозможностью применения в детском возрасте (7, 8, 9, 10).

Препараты резорбтивного прямого действия (способствующие регидратации), такие как соли натрия и калия (йодиды), гидрокарбонат натрия, гипохлорид аммония (нашатырно-анисовые капли), аммония хлорид, стимулируют бронхиальную секрецию, разжижают мокроту, усиливают активность мерцательного эпителия, но их эффект почти не проявляется на уровне полости носа и околоносовых пазух, поэтому их назначают при трахеитах и бронхитах (11).

Синтетические соединения – терпингидрат и ликорин – действуют посредством гастропульмонального рефлекса через рвотный центр продолговатого мозга, вызывают рефлекторную стимуляцию секреции бронхиальных и слюнных желез, усиливают активность мерцательного эпителия. У многих больных их следует применять с осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к неукротимой рвоте и аспирации (9).

Симпатомиметики – стимуляторы бета₂-адренорецепторов (тербуталин), а также метилксантины (теofilлин) активизируют механизмы мерцательного эпителия, но их чаще применяют при воспалительных заболеваниях бронхов и бронхиальной астме (11).

К муколитикам прямого действия относятся препараты-носители сульфгидрильных групп (разрывающие полимеры секрета) – ацетилцистеин и месна. В России их используют достаточно широко. В основе действия производных ацетилцистеина лежит восстановление свойств слизи путем разрыва дисульфидных связей мукополисахаридов мокроты – молекулы деполимеризуются, и мокрота становится менее вязкой и адгезивной. Однако эти препараты могут вызывать множественные побочные реакции (диспепсия, шум в ушах, носовые кровотечения, аллергические реакции), развивающиеся как при мест-

ном, так и при системном их применении, а также имеют достаточно широкие противопоказания (болезни печени, почек, дисфункция надпочечников, склонность к кровотечениям, периоды кормления и беременности) (11).

В последнее время эффективность в лечении риносинусита доказали фитопрепараты, обладающие комплексным мукоактивным действием и имеющие меньше всего побочных эффектов и противопоказаний, а также характеризующиеся рядом существенных дополнительных свойств, которые находят все больше точек приложения в оториноларингологии. Классическим и наиболее известным представителем данной группы является Синупрет. В его состав входят компоненты хорошо известных лекарственных растений: корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветы первоцвета и бузины. Синупрет снижает вязкость бронхиального секрета за счет стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки бронхов и околоносовых пазух. Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав препарата, является способность блокировать фазу экссудации и уменьшать проницаемость сосудистой стенки. За счет этого препарат способен уменьшать выраженность отека слизистой оболочки полости носа и облегчать эвакуацию секрета из околоносовых пазух. Помимо этого цветы первоцвета способны повышать активность реснитчатого эпителия и ускорять эвакуацию секрета из дыхательных путей, то есть оказывать не только муколитическое, но и мукокинетическое действие. Эффективность Синупрета в активации механизмов мукоцилиарного клиренса была показана даже в группе детей, страдающих муковисцидозом. Ряд компонентов препарата обладает иммуностимулирующей и противовирусной активностью. Известно, что Синупрет оказывает действие на иммунную систему, стимулируя высвобождение цитокинов IL-1, IL-6 и простагландинов, а также изменяет соотношение CD⁴/CD⁸ в сторону увеличения количества Т-хелперов. Входящие в состав препарата цветы первоцвета и трава вербены предотвращают репликацию вирусов гриппа А, парагриппа, а также респираторно-синцитиального вируса. Таким образом, Синупрет эффективно регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, устраняет мукостаз и восстанавливает мукоцилиарный клиренс. Препарат также оказывает противоотечное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку, уменьшая таким образом отек в области соустьев околоносовых пазух (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Учитывая вышеизложенное, на кафедре оториноларингологии факультета последипломного образования МГМСУ проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости препарата Синупрет в комплексной терапии у пациентов с обострением хронического риносинусита легкой степени тяжести.

Предварительное обследование пациентов с целью решения вопроса о возможности включения их в программу исследования включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку лечащим врачом субъективных и объективных данных о состоянии пациента (стандартный ЛОР-осмотр), рентгенологическое исследование, исследование мукоцилиарного транспорта посредством сахаринового теста.

Таблица. Динамика симптомов риносинусита у пациентов 1-й и 2-й группы

Симптомы риносинусита	Входное обследование		1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD
Головная боль	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,7	0,9 ± 0,8	1,0 ± 1,0	0,4 ± 0,8	0,5 ± 0,9	0,06 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,06 ± 0,2	0,03 ± 0,1
Слабость	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,9	1 ± 0,74	1,1 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,8	0,06 ± 0,4	0,3 ± 0,6	–	–
Отделяемое на задней стенке глотки	1,8 ± 1,0	1,6 ± 1,0	1,4 ± 1,3	1,3 ± 1,2	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,9	0,1 ± 0,3*	0,6 ± 0,8*	0,1 ± 0,3*	0,6 ± 0,8*
Затруднение носового дыхания	2,3 ± 0,9	1,9 ± 1,0	2,3 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,7 ± 0,6	0,9 ± 1,0	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4
Выделения из носа	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,0	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9	0,8 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,2 ± 0,4*	0,4 ± 0,5*	0,1 ± 0,3*	0,3 ± 0,4*

* Различия между группами статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

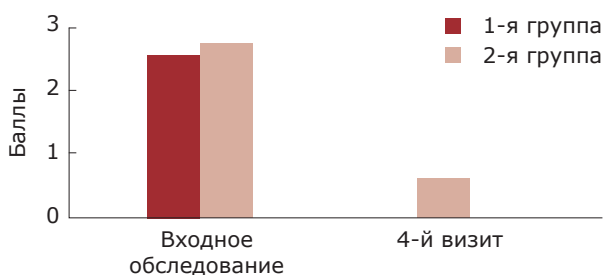


Рис. 1. Динамика рентгенологической картины признаков риносинусита в исследуемых группах после лечения

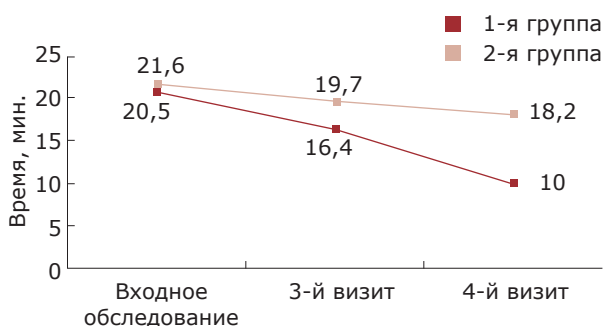


Рис. 2. Динамика мукоцилиарного клиренса в исследуемых группах

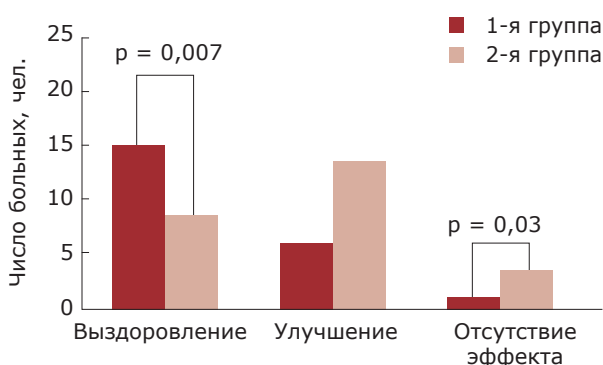


Рис. 3. Сравнительная эффективность проведенного лечения

Оценка состояния пациента проводилась в 1-й день от начала терапии (1-й визит), на 3-й день (2-й визит), на 5-й день (3-й визит) и на 7-й день (4-й визит) от начала лечения (при условии, что на более ранних этапах излечения не происходило). Контрольная оценка мукоцилиарного транспорта проводилась на 3-й день (2-й визит) и 7-й день (4-й визит) от начала лечения (при отсутствии излечения при 3-м визите). Рентгенологическое исследование околоносовых пазух проводилось до и после лечения (дважды).

Исследуемые пациенты были рандомизированы на 2 группы:

- 1-я группа – пациенты с обострением ХРС (18 человек), принимавшие препарат Синупрет по 2 драже 3 раза в день за 30 минут перед едой в течение 7 дней. Средний возраст – $34,76 \pm 12,19$ лет ($M \pm SD$); мужчин и женщин – по 9 человек. В состав комплексной медикаментозной терапии были включены также препараты для ирригации носа и топические деконгестанты;
- 2-я группа – пациенты с обострением ХРС (16 человек), использующие для лечения только ирригацию полости носа в сочетании с деконгестантами в течение 7 дней. Средний возраст $32,03 \pm 7,43$ года ($M \pm SD$); мужчин – 10, женщин – 6 человек.

До начала терапии сумма средних значений общих клинических симптомов РС была одинаковой в обеих группах. На фоне проводимого лечения положительная динамика отмечена в обеих группах, однако существовали и определенные различия (табл.).

Интенсивность головной боли и выраженность затруднения носового дыхания уменьшились более чем на 50% в обеих группах на фоне лечения уже ко 2-му визиту, при этом статистически достоверные различия между группами отсутствовали ($p \geq 0,05$); к 4-му визиту указанная динамика сохранялась, уменьшение составляло более 70% от исходного уровня.

По другим показателям результаты, полученные в исследуемых группах, статистически достоверно различались. Так, интенсивность выделений из полости носа начиная со 2-го визита была ниже в 1-й группе (пациенты, принимавшие Синупрет). Ко 2-му визиту в 1-й группе этот показатель уменьшился на 52%, во 2-й группе – на 35% ($p \geq 0,05$); но уже к 3-му визиту в группе пациентов, получавших Синупрет, данный

показатель был достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p \leq 0,05$). К 4-му визиту различия между группами также оставались статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

Сходная тенденция отмечена и по показателю наличия отделяемого на задней стенке глотки. В группе пациентов, получавших Синупрет, снижение этого показателя происходило более интенсивно, достигнув статистически значимых различий к 3-му визиту (на 83% против 46% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p \leq 0,05$)). Указанная ситуация стойко сохранялась к 4-му визиту исследования.


Динамика регрессии рентгенологических признаков РС была наилучшей в 1-й группе (пациенты, принимавшие Синупрет), что к окончанию исследования выражалось в достижении статистической достоверности между группами по данному показателю ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

При проведении исследования отмечалось уменьшение времени мукоцилиарного клиренса в обеих группах, однако различия в скорости и итоговом результате между группами были существенными и статистически достоверными (рис. 2).

Во 2-й группе пациентов на 3-й день исследования 4 пациента выразили нежелание продолжать клиническое исследование в связи с неэффективностью проводимого лечения, что потребовало его коррекции, но не его отмены. В связи с сохраняющейся заложенностью носа и появлением гнойного отделяемого в средних носовых ходах дополнительно к проводимому лечению назначен антибактериальный препарат. В 1-й группе такая ситуация развилась только у одного больного.

Нежелательных явлений в течение исследования в обеих группах не выявлено.

Полученные результаты отразились на итоговой эффективности лечения в обеих группах. При этом в группе пациентов, принимавших Синупрет, при сопоставлении со 2-й группой зарегистрировано достоверно большее количество случаев выздоровления за период наблюдения. Случаи отсутствия эффекта терапии в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, не встречались (рис. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность применения Синупрета для лечения больных с обострением ХРС легкой степени тяжести. На фоне приема Синупрета были отмечены более быстрый регресс рентгенологических симптомов и снижение количества отделяемого в полости носа и на задней стенке глотки, а также скорейшее улучшение мукоцилиарного клиренса. Подобная тактика лечения при обострении ХРС легкой степени тяжести характеризуется отсутствием нежелательных явлений и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов. 

Литература

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // *Rhinol. Suppl.* 2007. № 20. P. 1–136.
2. New guidelines for sinusitis target prescribing practices // *Dis. Manag. Advis.* 2004. Vol. 10. № 3. P. 27–30.
3. Snow V., Mottur-Pilson C., Hickner J.M. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 6. P. 495–497.
4. Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *PMЖ.* 2002. Т. 10. № 4. С. 153–157.
5. Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него // *Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ.* СПб., 2001.
6. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов // *Рос. оториноларингол.* 2005. № 5 (18). С. 123–126.
7. Ващенко Л.В., Вакуленко Л.И. Оптимизация патогенетического лечения острой респираторной инфекции у детей // *Совр. педиатрия.* 2009. № 2 (24). С. 64–71.
8. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии // *Consilium Medicum.* 2003. Т. 5. № 4. С. 204–207.
9. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия: Посobie для врачей. М., 1999. 36 с.
10. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // *Рос. мед. вестн.* 1997. Т. 2. № 4. С. 9–18.
11. Тарасова Г.Д. Тактика мукоактивной терапии при воспалительных заболеваниях в оториноларингологии // *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2005. Т. 7. № 2. С. 8–9.
12. Bron J. Relative bioavailability of carbocysteine from three dosage forms, investigated in healthy volunteers // *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988. Vol. 9. № 1. P. 97–111.
13. Аряев Н.Л. Оценка клинической эффективности препарата Синупрет в комплексной терапии ОРВИ у детей раннего возраста // *Здоров'я України.* 2009. № 17 (222). С. 60–61.
14. Ващенко Л.В., Вакуленко Л.И. Эффективность Синупрета в лечении острой респираторной инфекции и профилактике осложнений у часто болеющих детей с atopией // *Здоров'я України.* 2006. № 18 (151). С. 54–55.
15. Гаращенко Т.Н., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха // *Рос. ринол.* 2002. № 3. С. 38–42.
16. Battel Institut Frankfurt. 1992. Untersuchungen zum Schutzeffekt von Sinupret im Atemwegsinfektionsmodell an der Maus (Investigations on the protective effect of Sinupret in the airway infection model in the mouse). Contract number V 67 227. Report / Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
17. Die Wirkung von Ambroxol und Sinupret auf die mucoziliare clearance bei Patienten mit chronischer Bronchitis (The action of ambroxol and Sinupret on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis). Inaugural dissertation / Ed. by Dieterich H.; University of Freiburg im Breisgau, 1991.