

Рациональне застосування мукоактивних препаратів для лікування захворювань дихальних шляхів у дітей

Гострі респіраторні захворювання (ГРІ) є найпоширенішим типом захворювань у дітей, їх частка складає близько 90% усієї інфекційної патології дитячого віку [1]. Щороку ГРІ накладають величезний тягар як на систему охорони здоров'я, що пов'язано з частими зверненнями по медичну допомогу, госпіталізацією та призначенням антибактеріальних препаратів, так і на суспільство в цілому. Останній факт пов'язаний із частим невиходом одного з батьків на роботу та втратою продуктивності [1, 2]. Проблема ГРІ у педіатричних пацієнтів ускладнюється ще й тим, що сьогодні ГРІ визначається як одна з ключових причин дитячої смертності. У 2016 р. з 68 млн епізодів понад 652 тис. дітей віком <5 років померли через ГРІ [3, 4]. Це свідчить про те, що ГРІ є вкрай серйозною проблемою, яка потребує вирішення, зокрема пошуку ефективних підходів до лікування патології у дітей.

ГРІ у структурі захворювань дитячого віку

ГРІ визначається як будь-яка гостра інфекційна хвороба верхніх або нижніх дихальних шляхів, що супроводжується розвитком респіраторного синдрому та загальноінтоксикаційними проявами різного ступеня вираженості. В етіологічній структурі ГРІ найбільша частка належить вірусам. На сьогодні відома значна кількість збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), які переважно належать до 9 різних груп вірусів — грип, парагрип, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус, пікорна-, корона-, рео-, ентеро- та герпесвіруси [5]. Саме ГРВІ за питомою часткою посідають провідне місце у структурі інфекційної патології людини, на них припадає близько 90% випадків. І лише в 10% захворювання викликано бактеріальною інфекцією, найпоширенішими представниками якої є *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолітичний стрептокок групи А, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*.

Для різних вірусних збудників характерним є ураження певних відділів дихальних шляхів: риновіруси та коронавіруси уражують переважно слизову оболонку носа, реовіруси — носа та глотки, парагриппозні віруси — гортані, вірус грипу — трахеї, РС-вірус — бронхів та бронхіол, аденовіруси — лімфоїдну тканину глотки і кон'юнктиви. Важливо розуміти, що вірусні агенти загалом зумовлюють запалення в усіх відділах дихальних шляхів, однак різною мірою, що і відрізняє їх за клінічною симптоматикою.

Проблема кашлю у дітей

Кашель є одним з ключових симптомів ураження дихальних шляхів при ГРІ. Залежно від тривалості розрізняють гострий кашель (триває <3 тижнів), затяжний (від 3 до 8 тижнів) та хронічний (зберігається >8 тижнів) [6]. Відповідно до результатів дослідження A.D. Нау та співавт. (2003), на 10-й день від початку ГРВІ кашель персистує у 40%, а на 25-й день — у 10% дітей [7]. Результати інших досліджень, які базувалися на аналізі скарг батьків дітей, демонстрували, що кашель є поширеним ізольованим симптомом, епізоди якого без видимих ознак ГРВІ відзначалися у 28% хлопчиків та у 30% дівчат [8, 9]. Статистичні дані в Україні свідчать, що кашель становить 30-50% усіх амбулаторних звернень до сімейного лікаря та педіатра, а >80% дітей із хронічним кашлем звертаються до лікаря амбулаторно >5 разів до моменту

встановлення остаточного діагнозу і призначення ефективної терапії [10].

Кашель — рефлекторний акт, що виникає у відповідь на подразнення чутливих рецепторів *pervus vagus*, розташованих в органах дихання. Нейро-рефлекторна дуга кашльового рефлексу складається з п'яти компонентів: кашльових рецепторів, аферентних волокон блукаючого та верхнього гортанного нервів, кашльового центру, який локалізується в довгастому мозку, еферентних пучків блукаючого і діафрагмального нервів, що проводять імпульси до мускулатури грудної клітки, діафрагми, а також черевного пресу (рис. 1).

Кашель разом із мукоциліарним кліренсом миготливого епітелію є неспецифічним захисним механізмом, що допомагає звільнити просвіт дихальних шляхів від надлишку слизу та сторонніх часток, які осідають на ньому. Ключовими причинами розвитку кашлю є подразнення так званих кашльових зон, які представлені задньою стінкою глотки, голосовою щитиною та біфуркацією трахеї. Під час ГРІ кашель є основним захисним механізмом, що сприяє елімінації збудника та видаленню підвищеної кількості секрету з дихальних шляхів. Його роль є вкрай важливою, оскільки перебіг процесу запалення в респіраторній системі характеризується залученням іншого неспецифічного захисного механізму — гіперпродукції слизу (рис. 2). Відповідно, гіперсекреція слизу призводить до переповнення просвіту бронхів слизом, що може проявлятися бронхообструктивним синдромом та виникненням ателектазів.

У патогенезі продуктивного кашлю важливим моментом є також розуміння властивостей і складу бронхіального секрету, що, як відомо, складається з двох фаз: нерозчинної у воді (гель), представленої в основному муцинами, та розчинної (золь), до складу якої входять електроліти, білки та ферменти. У нормі співвідношення гелю до золь становить 1:1, але при ГРІ воно може змішуватися у бік збільшення гелю, що призводить до порушень мукоциліарного транспорту і кліренсу, та, відповідно, стимулюватиме кашель. Розуміння змін бронхіального секрету при ГРІ особливо важливо при менеджменті дітей із кашлем, оскільки вони мають свої фізіологічні особливості будови дихальних шляхів. Так, через гіперкринію з переважанням гелю над золь бронхіальний секрет у дітей характеризується більшою в'язкістю,

що у поєднанні з фізіологічно вузькими бронхами, слабкістю дихальної мускулатури та підвищеною гідрофільністю тканин зумовлює вищий ризик розвитку бактеріально-асоційованих проявів ГРІ [12].

Місце мукоактивних препаратів у терапії кашлю у дітей

У зв'язку з тим, що кашель — важливий механізм евакуації мокротиння з дихальних шляхів, підхід до лікування має бути зваженим. Відповідно до міжнародних гайдлайнів, медикаментозна терапія кашлю у дітей показана тільки в тих випадках, коли він погіршує якість життя, самопочуття і стан як самої дитини, так і її батьків. За сучасними даними, кашель при ГРІ заважає повсякденній активності у 76% дітей, порушує сон у 88% дітей та 72% батьків [13]. Для вибору ефективного лікування кашлю у дітей важливо не лише діагностувати захворювання, яке є першопричиною кашлю, а й оцінити продуктивність, давність та інтенсивність самого кашлю. Окрім того, важливо оцінити характер бронхіального секрету та встановити наявність/відсутність бронхообструктивного синдрому.

Сьогодні для лікування кашлю використовуються дві основні групи препаратів: протикашльові, які блокують різні ланки кашльового рефлексу, та мукоактивні, які модулюють фізико-хімічні властивості бронхіального секрету. Необхідність призначення протикашльової терапії визначається перш за все наявністю у хворого непродуктивного, сухого, надсадного, виснажуючого кашлю. Мукоактивні засоби сприяють відновленню реологічних властивостей мокротиння та поліпшують дренажну функцію бронхів, тому їх призначають при вологому кашлі.

Карбоцистеїн при лікуванні ГРІ у дітей у світлі доказової медицини

Сучасні дані свідчать, що карбоцистеїн є одним із мукоактивних препаратів, які призначають найчастіше [18]. У дослідженні Y.C. Duijvestijn та співавт. (2009), в якому загалом брали участь 497 дітей із ГРІ верхніх і нижніх дихальних шляхів без хронічної бронхолегеневої патології, була доведена ефективність застосування карбоцистеїну та ацетилцистеїну у дітей від 2 років порівняно із плацебо [19]. Результати попередніх досліджень також підтвердили, що карбоцистеїн має антиадгезивну дію проти вірусів і бактерій. Зокрема, карбоцистеїн здатний пригнічувати респіраторно-синцитіальну вірусну інфекцію шляхом зниження мембранної експресії рецепторів вірусів (ICAM-1) [20], вірус грипу та риновірус, а також зменшувати адгезію деяких бактерій (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) [21-23].

M. Chalumeau і Y.C.M. Duijvestijn (2013) у своєму дослідженні визначили, що застосування перорального ацетилцистеїну та перорального карбоцистеїну зменшувало прояви кашлю на 6-7-ий день у дітей із ГРІ верхніх і нижніх дихальних шляхів, порівняно із плацебо [26, 27]. Таким чином, ефективність

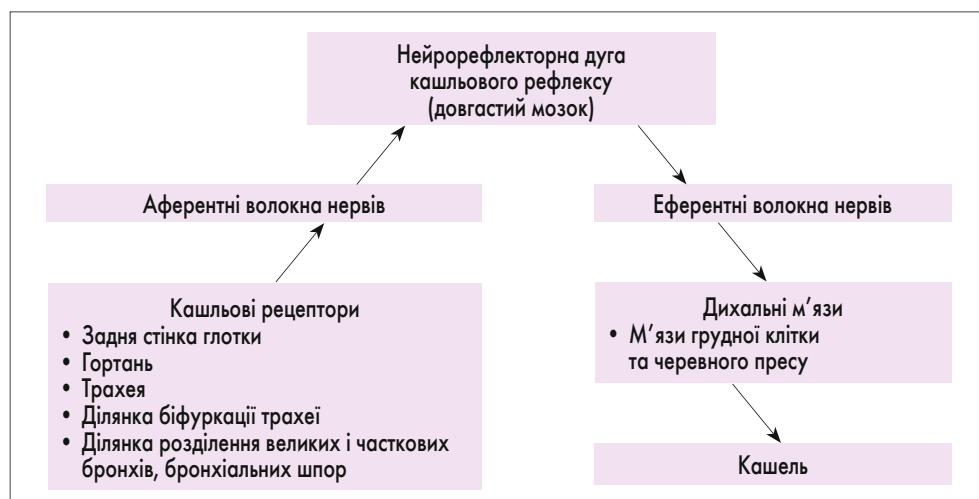


Рис. 1. Нейрорефлекторна дуга кашльового рефлексу

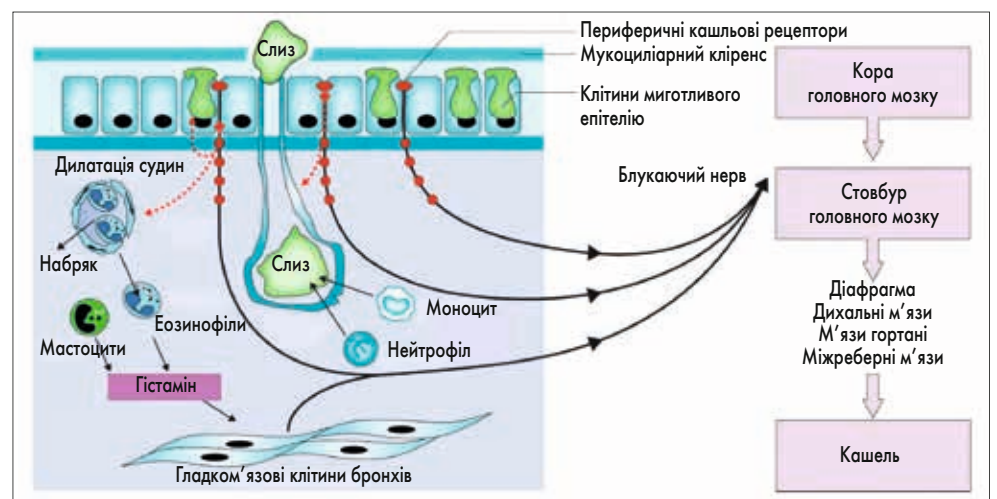


Рис. 2. Патогенез кашлю [11]

застосування карбоцистеїну продемонстрована в низці клінічних досліджень, а також підтверджена десятиріччям застосування в клінічній практиці як у дітей, так і у дорослих із захворюваннями, що супроводжуються порушенням бронхіальної секреції.

Для педіатрів дуже важливим є вивчення безпеки препаратів, які застосовуються для лікування дітей. Дослідження минулих років підтвердили, що карбоцистеїн має високий профіль безпеки у зарубіжних та вітчизняних дослідженнях. Зокрема, за даними Кокранівського систематичного огляду 6 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень продемонстровано, що карбоцистеїн має високий профіль безпеки при застосуванні у дітей віком старше 2 років із гострими захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів [19].

В Україні карбоцистеїн зареєстрований під назвою **Флюдітек** і випускається у формі сиропу, що містить 5 або 2% карбоцистеїну, по 125 мл у флаконі (для дорослих та дітей). **Флюдітек** сироп 2% призначають дітям від 2 років для лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті, при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи (табл.).

Додатковими ефектами карбоцистеїну (**Флюдітек**) є його протизапальна та антиоксидантна дії. Доведено, що карбоцистеїн зменшує інфільтрацію нейтрофілами та міграцію прозапальних клітин у дихальні шляхи, а також зменшує продукцію прозапальних цитокінів. Антиоксидантна дія карбоцистеїну пов'язана з його здатністю за рахунок активації трансмембранного транспорту стимулювати внутрішньоклітинний потік хлоридів і глутатіону, які є дієвим буфером, що перешкоджає розвитку оксидативного стресу або послаблює його негативні наслідки [29].

Дані літератури повідомляють, що більше 50% дітей віком до 6 років мають труднощі з дотриманням лікарських призначень [30], що зазвичай пов'язано з такими якостями препарату, як смак і аромат [31–33]. Так, смакова привабливість лікарських засобів для дітей може вплинути на дотримання режиму лікування, а також суттєво впливає на кінцевий терапевтичний результат [34]. Відповідно, краща смакова привабливість фармацевтичних засобів відіграє ключову роль у покращенні дотримання режиму лікування педіатричними пацієнтами [35]. Так, результати нещодавнього дослідження Peng Y. та співавт. (2022) продемонстрували, що пероральний розчин карбоцистеїну зі смаком фруктів є більш привабливим, оскільки

Таблиця. Дозування препарату Флюдітек дітям залежно від віку	
Вік дитини	Дозування
2-5 років	По 5 мл 2р/добу (200 мг карбоцистеїну на добу)
5-15 років	По 5 мл 3р/добу (300 мг карбоцистеїну на добу)
Примітки: дозувальний стаканчик, наповнений до відмітки 5 мл, містить 100 мг карбоцистеїну; тривалість лікування становить не довше 5 днів.	

краще сприймається дітьми [36]. Препарат **Флюдітек** для дітей випускається у формі сиропу зі смаком і запахом банану, що покращує комплаєнс та забезпечує більш ефективне лікування ГРІ.

Таким чином, завдяки своїм властивостям та високому профілю безпеки, карбоцистеїн (**Флюдітек**) може застосовуватись при симптомах порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, в тому числі і в педіатричних пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анна Хиць**



ФЛЮДІТЕК

ЕФЕКТИВНЕ ВИВЕДЕННЯ МОКРОТИННЯ ЗВІЛЬНЕННЯ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ПОТРІЙНА ДІЯ



ФЛЮДІТЕК (FLUDITEC). Склад: ФЛЮДІТЕК 2%. 1 мл сиропу 2% містить 20 мг карбоцистеїну; ФЛЮДІТЕК 5%. 1 мл сиропу 5% містить 50 мг карбоцистеїну; Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТХ R05C B03. Показання, ФЛЮДІТЕК 2%. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи у дітей віком від 2-х років. ФЛЮДІТЕК 5%. Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; при загостреннях хронічних захворювань дихальної системи у дорослих та дітей віком від 15 років. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Особливості застосування»). Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у період загострення. Дитячий вік до 2-х років (див. розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування та дози. Для внутрішнього застосування. ФЛЮДІТЕК 2%. ДЛЯ ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 2-Х РОКІВ. Дозувальний стаканчик, наповнений до відмітки 5 мл, містить 100 мг карбоцистеїну. Діти віком від 2 до 5 років: 200 мг на добу за 2 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 5 мл, 2 рази на добу. Діти віком від 5 до 15 років: 300 мг на добу за 3 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до відмітки 5 мл, 3 рази на добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 8–10 днів без консультації з лікарем. ФЛЮДІТЕК 5%. ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 15 РОКІВ. Дозувальний стаканчик, наповнений до відмітки 15 мл, містить 750 мг карбоцистеїну. Приймати 1 дозу (15 мл) 3 рази на добу, переважно між прийомами їжі. Тривалість лікування має бути короткою і не повинна перевищувати 5 днів. Діти. ФЛЮДІТЕК 2%. Препарат застосовують дітям віком від 2 років. Лікування дітей слід проводити під наглядом лікаря. ФЛЮДІТЕК 5%. Препарат застосовують дітям віком від 15 років. Лікування дітей слід проводити під наглядом лікаря. Побічні реакції. Ризик розвитку порушення бронхіальної прохідності у дітей до 2-х років (див. розділ «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Можливі алергічні шкірні реакції, такі як свербіж, еритематозне висипання, кропив'янка та ангіоневротичний набряк. Було зафіксовано декілька випадків фіксованого висипу. Можливі розлади травлення (біль у шлунку, нудота, блювання, діарея) (див. розділ «Особливості застосування»). Шлунково-кишкова кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про поодинокі випадки бульозного дерматиту, такі як синдром Стивенса – Джонсона та мультиформна еритема. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France. Реєстраційне посвідчення ФЛЮДІТЕК сироп 2% по 125 мл. № UA/8082/01/01. ФЛЮДІТЕК сироп 5% по 125 мл. № UA/8082/01/02. Наказ МОЗ України 01.08.2018 № 1422. Дата останнього перегляду. 08.07.2021. Повна інформація про лікарський засіб Флюдітек викладена в інструкції для медичного застосування.



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні,
01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.