

# МУКОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ АЦЕТИЛЦИСТЕИН В ПЕДИАТ- РИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

**А.Р. Денисова, к. м. н., И.А. Дронов, к. м. н., доцент, кафедра детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова**

**Ключевые слова:** дети, ацетилцистеин, кашель, респираторные инфекции, муколитические средства

**Keywords:** children, acetylcysteine, cough, respiratory tract infections, mucolytic agents

Заболевания органов дыхания являются актуальнейшей проблемой в педиатрии, поскольку занимают первое место в структуре детской заболеваемости (по данным официальной статистики – более 50%) [1]. Кашель – самый частый симптом в практике педиатра. Он может являться проявлением большого количества заболеваний. Основными причинами кашля в детском возрасте являются воспаление верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальная астма, инородные тела в бронхах, пороки развития легких и бронхиального дерева. Также он может возникать при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Кашель – это защитная реакция организма, способствующая восстановлению проходимости дыхательных путей. Кашель полезен, так как очищает дыхательные пути, но при условии сохранения свойств бронхиального секрета и отсутствии препятствий при его эвакуации [2].

Врач должен уметь управлять кашлем пациента, используя для этого рациональную фармакотерапию. Для этого врач должен хорошо понимать ответы на целый ряд вопросов, связанных как с самим кашлем, так и с методами его лечения, в том числе по конкретным лекарственным препаратам. Муколитик ацетилцистеин уже несколько десятков лет широко применяется в клинической практике, в том числе у детей. Однако среди педиатров все еще

существуют некоторые мифы и заблуждения относительно этого препарата. Некоторые из этих вопросов будут разобраны в данной статье.

## КОГДА ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ МУКОЛИТИКИ ПАЦИЕНТАМ С КАШЛЕМ?

Среди педиатров существует мнение, что муколитические препараты следует назначать только



*при влажном, продуктивном кашле. Так ли это на самом деле?*

Ведущим звеном в развитии воспалительных процессов дыхательных путей является нарушение процесса мукоцилиарного транспорта, что, в свою очередь, связано с избыточным образованием или повышением вязкости бронхиального секрета. При этом нарушается работа реснитчатого эпителия, что приводит к неадекватному дренированию бронхиального дерева. Кроме того, при продуцировании вязкого секрета не только отмечается угнетение цилиарной активности, но и возникает бронхиальная обструкция вследствие скопления слизи в дыхательных путях [1, 2].

Бронхиальный секрет является суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, транссудации плазменных компонентов, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочного сурфактанта. Кроме того, в бронхиальном секрете также обнаруживаются альвеолярные макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсонины и др.) [1, 2].

Бронхиальный секрет состоит из двух слоев – жидкого (золь) и нерастворимого (гель). Именно в золе реснички мерцательного эпителия совершают колебательные движения и передают свою кинетическую энергию наружному слою – гелю. При возникновении воспаления органов дыхания уже в первые часы изменяется состав бронхиального секрета: увеличивается концентрация муцинов и уменьшается удельный вес воды, что приводит к увеличению вязкости бронхиального секрета. Несмотря на то, что мокрота уже образуется в дыхательных путях, она еще не отделяется, что проявляется сухим, непродуктивным кашлем. Вязкая мокрота, в свою очередь, способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта. Кроме того, при изменении состава слизи уменьшается концентрация секреторного иммуноглобулина А, что приводит к снижению бактерицидных свойств бронхиального секрета. Таким образом, нарушение дренажной функции бронхиального дерева вызывает вентиляционные нарушения, снижает местную иммунологическую защиту дыхательных путей с высоким риском развития тяжелого течения заболевания и может способствовать его хронизации [1–3].

В связи с этим патогенетически обоснованными направлениями терапии кашля являются мероприятия по улучшению дренажной функции бронхов, нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановлению мукоцилиарного клиренса. Необходимо отметить, что у детей, особенно раннего возраста, чаще всего кашель обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета и недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основной задачей педиатра в данном случае является разжижение мокроты и снижение ее адгезивности. Быстрое начало лечения – в течение первых суток болезни – не только облегчит отделение вязкого секрета, но и устранит один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, уменьшит вероятность микробной колонизации дыхательных путей.

## КАК ДЕЙСТВУЮТ МУКОЛИТИКИ?

Во многих медицинских и фармацевтических изданиях муколитические и отхаркивающие средства представляются как одна группа лекарственных средств. А есть ли между ними разница и в чем она состоит?

К муколитикам относят 3 группы препаратов, различающихся по механизму воздействия на свойства мокроты [4–7].

1. Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, стрептокиназа, рибонуклеаза, дорназа- $\alpha$  и др.). В настоящее время большинство этих препаратов не используется в связи с серьезными побочными эффектами в виде аллергических реакций и риска кровохаркания. Некоторые из них назначают пациентам с тяжелыми хроническими заболеваниями легких (муковисцидоз и др.).

2. Производные аминокислоты цистеина (ацетилцистеин, карбоцистеин). Несмотря на общность химической структуры, препараты этой группы обладают принципиально разными механизмами действия. Ацетилцистеин оказывают прямое муколитическое действие за счет разрушения дисульфидных связей между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов, вызывая снижение вязкости мокроты, которая легче эвакуируется, благодаря чему восстанавливается работа мерцательного эпителия. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу бокаловидных клеток, в результате чего происходит нормализация соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета и уменьшение его вязкости.

3. Производные визicina (бромгексин, амброксол). Препараты данной группы активируют движение ресничек, улучшая мукоцилиарный клиренс, снижают вязкость бронхиального секрета за счет изменения химизма его мукополисахаридов.

В педиатрической практике для лечения кашля также часто используются отхаркивающие препараты преимущественно растительного происхождения (алтей, солодка, термопсис, подорожник и др.). Однако эти препараты следует применять с осторожностью у детей

с бронхобструктивным синдромом и/или снижением кашлевого рефлекса, так как лекарственные средства этой группы как раз могут существенно увеличивать объем бронхиального секрета и приводить к «синдрому заболячивания». Кроме того, препараты растительного происхождения могут вызывать аллергические реакции, а при неправильном дозировании – повышать рвотный рефлекс или вызывать слабительный эффект [6, 7].

## КАКОВА ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

Нередко в профессиональной врачебной среде высказывается мнение о том, что эффективность и безопасность муколитиков не доказана. Есть ли на самом деле доказательная база у муколитических препаратов?

В настоящее время в Национальной медицинской библиотеке США представлено более 700 публикаций по рандомизированным клиническим исследованиям ацетилцистеина, что примерно в два раза больше, чем суммарный показатель у других основных муколитических препаратов (амброксол, бромгексин, карбоцистеин, дорназа- $\alpha$ ). Столь высокий научно-практический интерес к ацетилцистеину во всем мире связан не только с большой муколитической активностью, но и с рядом дополнительных терапевтически выгодных эффектов [8].

На сегодняшний день в научной литературе представлены обширные доказательные данные относительно эффективности и безопасности применения ацетилцистеина у детей в качестве муколитика. В 2013 году был опубликован обновленный Кокрановский систематический обзор, в котором оценивалась эффективность и безопасность применения ацетилцистеина и карбоцистеина для лечения острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний. В метаанализ были включены клинические исследования, а также данные системы фармаконадзора. Большая часть работ была посвящена ацетилцистеину. Эффективность была оценена в 6 рандомизированных контро-

лируемых исследованиях (около 500 пациентов): установлено, что данные препараты имеют определенную пользу при лечении респираторных инфекций. В частности, было показано, что муколитики достоверно сокращают длительность кашля у детей и положительно влияют на качество жизни больных [9].

### **НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ДЕТЕЙ?**

*Нередко врачи высказывают мнение, что применение муколитиков вызывает синдром «заболачивания легких». Так ли это?*

При оценке безопасности любого муколитического препарата важным вопросом является его способность приводить к развитию «заболачивания легких» в результате увеличения объема мокроты на фоне неэффективного кашля. Данный феномен может наблюдаться при использовании различных отхаркивающих препаратов и муколитиков, но наиболее характерен для препаратов растительного происхождения, которые могут значительно усилить бронхорею. Поскольку при использовании ацетилцистеина объем мокроты обычно увеличивается незначительно, то развитие синдрома «заболачивания легких» маловероятно [5].

В указанном выше Кокрановском систематическом обзоре была оценена безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина в 34 исследованиях (более 2000 пациентов): установлено, что препараты в целом имеют высокий профиль безопасности у детей [9]. Однако у детей до 2 лет муколитические препараты должны применяться с осторожностью, поскольку имеются данные о том, что в раннем возрасте они могут вызывать усиление бронхореи [6].

### **КАКИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЕСТЬ У АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?**

*Практический любой лекарственный препарат помимо основного действия имеет дополнительные эффекты, которые могут быть и терапевтически выгодными, и нежелательными. А есть ли терапевтически выгодные эффекты у ацетилцистеина?*

При инфекциях дыхательных путей бактериальной этиологии терапевтическое действие ацетилцистеина не ограничивается одним муколитическим эффектом. Установлено, что ацетилцистеин снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, препятствуя бактериальной колонизации [10]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что ацетилцистеин оказывает разрушительное влияние на бактериальные биопленки [11–13].

Важнейшим клиническим свойством ацетилцистеина является наличие выраженного антиоксидантного эффекта. В процессе метаболизма происходит дезацетилирование препарата с высвобождением аминокислоты L-цистеин, которая является предшественником глутатиона – мощного внутриклеточного антиоксиданта, который обеспечивает функциональную активность и морфологическую целостность клеток организма [4]. Кроме того, ацетилцистеин обладает прямым антиоксидантным эффектом – препарат способен вступать в непосредственную реакцию со свободными радикалами, что приводит к их нейтрализации [10].

Благодаря мощному антиоксидантному действию ацетилцистеин обладает также антитоксическим и противовоспалительным эффектами. На сегодняшний день оксидативный стресс, обусловленный повышенным образованием свободных радикалов, рассматривается как важнейший патогенетический механизм повреждения дыхательной системы при воспалении [14].

### **МОЖНО ЛИ НАЗНАЧАТЬ АЦЕТИЛЦИСТЕИН ОДНОВРЕМЕННО С АНТИБИОТИКАМИ?**

*Известно, что ацетилцистеин способен вступать во взаимодействие с антибактериальными препаратами, что приводит к снижению их активности. Так можно или нет назначать ацетилцистеин вместе с антибиотиками?*

Действительно, взаимодействие антибиотиков для перорального применения с тиоловой группой ацетилцистеина возможно. Однако случаи инактивации антибиотиков

ацетилцистеином наблюдалась исключительно во время экспериментов *in vitro* при непосредственном смешивании последних. Чтобы избежать снижения антибактериальной активности антибиотиков, необходимо соблюдать режим приема: интервал между приемом ацетилцистеина и антибиотиков должен составлять не менее 2 часов [1]. В исследованиях показано, что комбинация ацетилцистеина и антибиотика приводит к достоверному уменьшению длительности заболевания инфекциями верхних дыхательных путей на 3 дня [15].

### ЧТО ВАЖНО ПОМНИТЬ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

При назначении муколитической терапии нужно соблюдать определенные правила, среди которых наиболее важными являются следующие: не назначать муколитики в сочетании с лекарствами, угнетающими кашлевой рефлекс, и подробно объяснять родителям, как проводить дренаж легких при использовании муколитиков.

Несмотря на то, что ацетилцистеин является наиболее хорошо изученным препаратом среди муколитиков и успешно применяется в педиатрической практике в течение десятков лет, нередко наблюдаются ошибки при его использовании. Например, важно соблюдать режим назначения средства – последний прием должен быть не позднее 18 часов, так как при более позднем приеме препарата максимальное отхождение мокроты отмечается вочные часы, что вызывает беспокойство ребенка и ухудшение его состояния. После приема ацетилцистеина через 30–60 минут необходимо организовать дренаж бронхиального дерева, сделать дыхательную гимнастику. Это положение особенно актуально при использовании препарата у маленьких детей, так как муколитический эффект достигается особенно быстро, а кашлевой рефлекс еще недостаточно развит [15]. Ацетилцистеин, как и другие муколитики, рекомендуется принимать после еды, так как в этом случае снижа-



ется риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [2].

Учитывая наличие ряда дополнительных условий для эффективного и безопасного применения ацетилцистеина, очень важен синергизм действий врача и пациента (или в случае больного ребенка – его родителей).

Таким образом, муколитический препарат ацетилцистеин занимает важное место в арсенале врачей-педиатров среди средств для лечения заболеваний органов дыхания. Препарата характеризуется высокой муколитической активностью, имеет высокий профиль безопасности и обладает целым рядом терапевтически выгодных дополнительных эффектов. На российском фармацевтическом рынке представлен препарат ацетилцистеина **АЦЦ®**, который выпускается в нескольких лекарственных формах и дозировках: гранулы для приготовления сиропа 100 мг / 5 мл, шипучие таблетки 100, 200 и 600 мг, гранулы для приготовления раствора 100 и 200 мг, гранулы для приготовления горячего напитка 200 и 600 мг). Такое разнообразие форм выпуска дает возможность использовать препарат у детей любого возраста.

*Список литературы находится в редакции.*