

О.И. Симонова^{1,2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 27.12.2013 г., принята к печати: 30.01.2014 г.

Авторами проанализированы наиболее часто задаваемые врачами вопросы, которые вызывают трудности при выборе и назначении муколитического препарата. В статье рассмотрены различные клинические эффекты N-ацетилцистеина и особенности назначения всех его лекарственных форм, в особенности детям младшего возраста. Приведены показания и противопоказания для приема препаратов ацетилцистеина при сухом и влажном кашле, в сочетании с другими лекарственными средствами и в первые сутки острой респираторной инфекции, которые сопровождаются наличием вязкого бронхиального секрета. Подробно объяснены причины «заболачивания» легких и перечислены меры по его профилактике.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, дети младшего возраста, сухой и влажный кашель, мукостаз, «заболачивание» легких, терапия.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 26–32)

Муколитики являются часто назначаемыми лекарственными средствами в педиатрической практике при различной респираторной патологии, связанной с мукостазом (застоем вязкого секрета в бронхиальном дереве) и кашлем. В отличие от других мукоактивных препаратов механизм действия муколитиков заключается в способности изменять реологические свойства мокроты: вязкость, адгезию и эластичность [1]. Они являются симптоматическими средствами и не влияют на воспалительную реакцию — основное патогенетическое звено бронхолегочных заболеваний [2].

В отечественной и зарубежной литературе имеется множество публикаций на тему рациональной муколитической терапии, приводятся данные научных исследований и клинические наблюдения. Однако на практике

мы постоянно сталкиваемся со сложными вопросами и нестандартными решениями по лечению бронхолегочных заболеваний. Возникает множество вопросов, которые требуют пояснений и доказательств. Среди педиатров продолжаются дискуссии по поводу дозирования муколитиков, назначения в зависимости от возрастных особенностей детей, преморбидного фона больного, рациональности выбора препарата, оптимальных путей введения и мн. др.

Нами были проанализированы наиболее часто задаваемые врачами вопросы, которые вызывают трудности при выборе и назначении муколитического препарата.

Все многообразие муколитиков, которое представлено в настоящее время на фармацевтическом рынке,

O.I. Simonova^{1,2}¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Russian Federation

Mucolytics for Children: Difficult Issues, Key Solutions

The author analyzed the most common questions of mucolytic agents selection asked by clinicians. The various clinical effects of N-acetyl cysteine and indications for different forms of this drug, especially in infants, are discussed in the article. Indications and contraindications of acetyl cysteine usage for treatment of dry and productive cough in combination with other medicines in the first 24 hours of acute respiratory tract infections, accompanied by adherent bronchial discharge, are listed. The causes of the pulmonary «swamping» and measures of prevention of this condition are shown.

Key words: N-acetyl cysteine, infants, dry and productive cough, mucostasis, pulmonary «swamping», treatment.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (1): 26–32)

можно свести к двум группам лекарственных средств: ферментные (дорназа альфа) и неферментные муколитики (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и карбоцистеин).

В ЧЕМ ОТЛИЧИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ОТ АМБРОКСОЛА И КАРБОЦИСТЕИНА?

Лекарственные средства, имеющие в своей основе молекулу N-ацетилцистеина (АЦ), обладают, в отличие от других химических формул, прямым муколитическим эффектом, т.е. воздействуют непосредственно на мокроту, разжижая ее (табл.).

Это уникальное свойство молекулы (C₅H₉NO₃S), которым она обладает за счет наличия свободной сульфгидрильной группы (SH) в ее составе, было описано в 60-е гг. прошлого века (рис. 1). При контакте с биологическими соединениями (слизь, кровь, желчь, кишечное содержимое и др.) и жидкостями молекула легко отдает атом водорода, становится биполярно заряженной, что позволяет ей быстро соединяться со свободными радикалами и другими молекулами. Именно эта химическая реакция обуславливает в организме больного не только прямой муколитический, но и антиоксидантный и детоксический эффект [3].

АЦ является производным аминокислоты цистеина, присутствующего в большом количестве в животных белках (яйцах, молочных продуктах, мясе птицы и рыбе) и соевых бобах.

АЦ является синтезированной копией природной молекулы. В организме человека АЦ представляет собой предшественника восстановленного глутатиона (эндогенного антиоксиданта). Этим объясняется высокая безопасность АЦ.

Действующим веществом лекарственного препарата АЦЦ (компания «Сандоз») является АЦ. Препарат представлен в следующих лекарственных формах: таблетки шипучие, 100 мг; гранулы для приготовления раствора для приема внутрь по 100 мг, а также гранулы для приготовления сиропа по 100 мг/5 мл.

В отличие от других муколитиков муколитический эффект данного препарата весьма выражен и быстр, поскольку обладает прямым воздействием на любую мокроту, в т.ч. гнойную (как и другие биологические жидкости, АЦ хорошо разжижает гной). В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности АЦ, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что именно АЦ обладал самым быстрым клиническим эффектом, наступающим на 2-е сут от начала лечения [4].

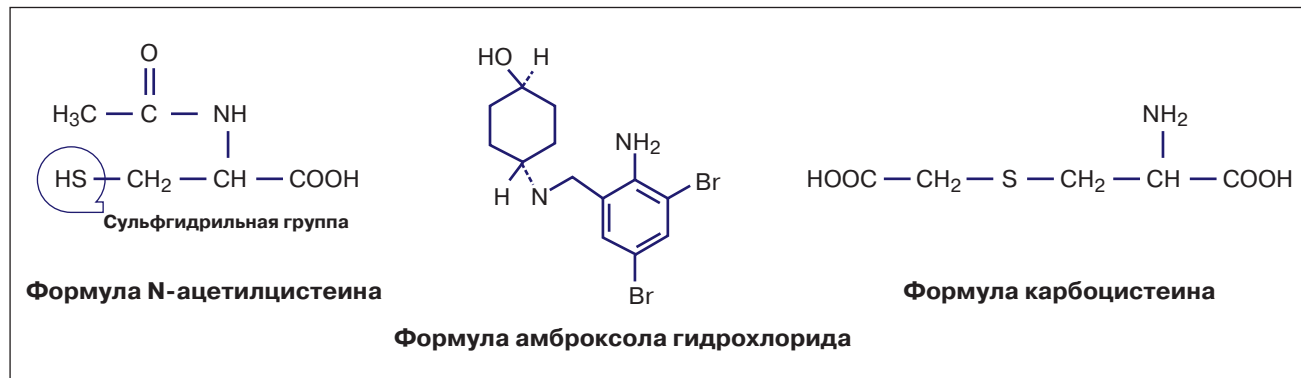
При респираторных заболеваниях происходит испарение водной фракции мокроты, изменяется не только гелевый слой, но и истончается золь, в котором располагаются реснички дыхательного эпителия. В связи с этим их работа парализуется, т.е. нарушается цилиарный транспорт. В этом плане АЦ является «необычным» муколитиком, т.к. напрямую разжижает вязкую мокроту, освобождает реснички мерцательного эпителия, увеличивает скорость их движения, что приводит к быстрой и эффективной эвакуации мокроты из дыхательных путей, в отличие от других муколитиков, которые действуют опосредованно, через бокаловидные клетки.

АЦ имеет ряд других важных свойств: способность ингибировать адгезию бактерий и вирусов на эпителии дыхательных путей, снижая их колонизацию в слизистой оболочке; стимулировать синтез секрета мукозных клеток; разжижать фибрин и кровяные сгустки.

Таблица. Сравнительная характеристика неферментных муколитиков по механизму действия

N-ацетилцистеин	Прямой муколитический эффект: SH-группа разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты и мостики сиаломуцинов поверхностного слоя бронхиальной слизи. Оказывает быстрый эффект
Амброксола гидрохлорид, бромгексин	Стимуляция выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов (более выражена у амброксола), деполимеризация кислых мукополисахаридов
Карбоцистеин	Стимуляция активности сиаловой трансферазы. Стимуляция регенерации слизистой оболочки дыхательных путей и продукции физиологической слизи

Рис. 1. Три химические формулы — три основы неферментных муколитиков



КОГДА И В КАКИЕ СРОКИ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ ПРЕПАРАТЫ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ?

Вопрос о том, с какого момента следует назначать муколитики при острых респираторных инфекциях и остром бронхите у детей, интенсивно обсуждается, хотя на него существует обоснованный ответ. Также не прекращаются дискуссии, следует ли применять АЦ при сухом кашле, ведь он является муколитиком и должен разжижать мокроту, которой в первые дни болезни пока еще нет? Значит, АЦ необходимо назначать при влажном кашле с мокротой?

При этом, к сожалению, упускают из внимания разносторонние свойства молекулы АЦ. Он не только муколитик. Препараты АЦ являются активными антиоксидантами и будут полезны в первые дни вирусной инфекции (особенно при гриппе). Быстро нормализуя мукоцилиарный транспорт, АЦ способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерная и иммунная функция) респираторного тракта, повышению содержания секреторного иммуноглобулина А и других иммуноглобулинов. Назначая АЦ при появлении первых симптомов заболевания, можно предотвратить развитие мукостаза и все патологические явления, связанные с ним.

Как видно из рис. 2, в здоровом бронхе обязательно присутствует слизь для обеспечения защитной функции по очищению слизистой оболочки дыхательных путей от инородных агентов, которые в огромном количестве оседают в течение суток на стенке бронхов. Это вирусы, бактерии, частички пыли и т.д. Защитный слой слизи невелик. С одной стороны, он не мешает движению воздуха при дыхании, с другой — его вполне достаточно для работы ресничек мерцательного эпителия (рис. 2, А).

Защитная реакция в виде увеличения количества слизи начинается сразу, в первые минуты заболевания, когда вирус или бактерия попадают на слизистую оболочку бронхиальной стенки. Бокаловидные клетки в условиях воспаления начинают продуцировать вязкую слизь. Химический состав слизи меняется в сторону увеличения количества гликопротеинов. Золь мокроты уменьшается, увеличивается гелевый слой, реологические свойства ухудшаются (повышается вязкость и адгезия мокроты). Число бокаловидных клеток при этом увеличивается, вплоть до терминальных бронхов. Качественный состав секрета существенно изменяется: снижается содержание секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима и других компонентов местного иммунитета, отвечающих за противовирусную и анти-

микробную активность [5, 6]. В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается биение ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их эвакуаторную функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или совсем прекращается. Адгезия клеток (микроорганизмов и вирусов) к слизистой оболочке бронхов и альвеол повышается. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения различных микробов (вирусов, бактерий, грибов). Заболевание быстро прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция, прогрессирует оксидативный стресс (рис. 2, Б).

Количество мокроты в дыхательных путях в 1-е сут заболевания уже увеличивается, но она еще не отделяется: ребенок не может откашляться. Клинически это выражается в виде непродуктивного сухого кашля. Именно поэтому в первые часы целесообразно назначить АЦ, чтобы уменьшить адгезию вирусов и бактерий на слизистую оболочку бронхов, быстро разжижить мокроту, улучшить ее реологические свойства, облегчить ее скорейшее удаление из бронхиального дерева. Максимально быстро перевести сухой непродуктивный кашель во влажный и продуктивный — цель раннего назначения АЦ.

Только с 4-х сут болезни у больного появляется влажный, но малопродуктивный кашель. Картина мукостаза усугубляется (рис. 2, В). Мокроты секретируется много, она становится вязкой, трудно отделяется, мукоцилиарный транспорт уже практически заблокирован.

Очевидно, что применение АЦ именно в 1-е сут заболевания оправданно для предотвращения мукостаза и улучшения мукоцилиарного клиренса. Прием АЦ может значительно облегчить состояние больного и предотвратить развитие оксидативного стресса, уменьшит интоксикацию в первые часы болезни. Своевременно назначенная терапия улучшит отделение секрета, тем самым устранив один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, и также снизив вероятность микробной колонизации дыхательных путей.

КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

Исходя из фармакологических свойств, препарат АЦ имеет широкие показания, которые хорошо прописаны в его аннотации. К ним относятся заболевания органов дыхания, которые сопровождаются мукостазом (вязкой и трудноотделяемой мокротой): острый бронхит, острый обструктивный бронхит, бронхиолит, ларинготрахеит, острая пневмония, хронический бронхит, бронхоэктазы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз. Развитие мукостаза при респираторном заболевании играет крайне неблагоприятную роль. К числу основных неблагоприятных факторов относят:

- нарушение бронхиальной проходимости;
- потенцирование бронхообструктивного синдрома;
- усугубление развития ателектазов;
- удлинение сроков разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушение газообмена;
- нарушение легочной вентиляции;
- развитие гипоксии;

Рис. 2 (А–В). Стадии развития мукостаза в слизистой оболочке респираторного тракта при острой инфекции дыхательных путей

А. Картина здорового бронха

Б. 1–3-и сут болезни

В. 4-е сут болезни



- активацию роста микробной флоры в бронхолегочной системе;
- препятствие эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- создание условий для хронизации бронхолегочного процесса;
- снижение эффективности воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей.

АЦ способен устранить эти явления. Препарат имеет свою область применения как при острых состояниях, так и при хронических болезнях органов дыхания, в домашних условиях и в стационаре. Степень мукостаза при различных респираторных состояниях разная. В большей степени мукостаз выражен при муковисцидозе. Препарат входит в базисную терапию таких больных с постоянным ежедневным пожизненным приемом, в различных лекарственных формах [7]. Раствор АЦ успешно применяют при проведении бронхоскопии с бронхоальвеолярным лаважем как быстрый прямой муколитик, не только при муковисцидозе, но и при врожденных пороках развития бронхиального дерева, синдроме Картагенера и др. [8].

АЦ препятствует развитию воспаления в первые сутки заболевания, поскольку повышает содержание глутатиона в дыхательных путях, который, в свою очередь, подавляет выработку медиаторов воспаления и препятствует прямому повреждению легочной ткани свободными радикалами.

Все эти свойства молекулы позволяют использовать препарат АЦ в разных клинических ситуациях: при острых воспалительных заболеваниях дыхательных путей в 1-е сут болезни и при хроническом бронхите длительно, в течение всей жизни.

С КАКОГО ВОЗРАСТА ВОЗМОЖНО НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

У детей, в отличие от взрослых пациентов, течение воспалительных болезней органов дыхания имеет свои особенности. Практически всегда они протекают с выраженной гиперсекрецией слизи, обильной и вязкой мокротой, приступообразным малопродуктивным кашлем, который является защитным механизмом, обеспечивающим очищение бронхиального дерева. Учитывая, что кашлевой рефлекс у детей несовершенен и созревает только к 5–6 годам жизни, проблема дренажа бронхиального дерева и эффективного откашливания представляет большие трудности как для самого больного, так и в плане подбора специального лекарственного средства [2, 9]. Детский организм имеет свои анатомо-физиологические особенности, которые всегда необходимо учитывать при назначении муколитиков: относительно узость дыхательных путей, меньший объем гладкой мускулатуры, несовершенная коллатеральная вентиляция легких, гиперплазия железистой ткани, продукция изначально вязкого бронхиального секрета, несовершенство кашлевого рефлекса, иммунологические особенности детского возраста.

Применение АЦ в форме шипучих таблеток или гранул для приготовления раствора 100 мг разрешено у детей с двухлетнего возраста. Результаты многочисленных иссле-

дований подтвердили эффективность и безопасность АЦ в этом возрастном диапазоне [10, 11]. По жизненным показаниям под строгим контролем педиатра прием АЦЦ возможен с десятидневного возраста (в виде гранул для приготовления сиропа). При этом необходимо точно соблюдать дозировку препарата и обеспечить полноценный дренаж [12]. Проведенные в Научном центре здоровья детей РАМН исследования у детей с острыми бронхитами в возрасте от 4 мес до 1 года 11 мес показали, что препарат эффективен и безопасен, не вызывает «заболачивания» легких, способствует быстрому выздоровлению при дозировке не более 60 мг/сут (в среднем не более 15 мг/кг веса в день), распределенной в течение дня равномерно на 2–3 приема [13]. Во время массажа грудной клетки и дренажа у детей хорошо отходила мокрота, появлялся кашлевой рефлекс, исчезали влажные хрипы в легких в течение 1-х сут терапии. Побочных реакций не наблюдалось.

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ МУКОЛИТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ВЫЗЫВАЮТ ЭФФЕКТ «ЗАБОЛАЧИВАНИЯ» ЛЕГКИХ?

В педиатрической практике особенно выделяют важное свойство муколитиков, которое отличает их от противокашлевых отхаркивающих средств, таких как алтей, термопсис, ипекакуана и другие: они, разжижая мокроту, не вызывают увеличения ее объема и не усиливают рвотный рефлекс. У детей, особенно младшего возраста, использование средств, увеличивающих объем мокроты, опасно в связи с возможностью развития т.н. синдрома заболачивания легких, застоя мокроты с последующим нарушением дренажной функции легких, инфицированием дыхательных путей, а в некоторых случаях — даже аспирацией [14].

Впечатление о «заболачивании» легких при использовании АЦ создается тогда, когда нарушают правила приема препарата и совершают различные тактические ошибки. Необходимо соотносить дозировку АЦ и возраст больного, назначая препарат строго из разрешенного расчета мг на 1 кг веса ребенка в сут. В обязательном порядке следует подробно объяснить родителям, в чем заключается действие препарата, каких эффектов нужно ожидать и главное как проводить дренаж легких после его приема и почему.

Муколитический эффект АЦ достигается быстро и легко, поэтому следует соблюдать осторожность при его использовании у маленьких детей. После приема препарата необходимо особенно тщательно провести дренаж и освободить легкие от разжиженной мокроты.

Кроме того, очень важно соблюдать режим приема препарата, на котором мы остановимся более подробно далее.

При выполнении всех этих нетрудных рекомендаций «заболачивания» легких не произойдет.

КАКОМ РЕЖИМ ПРИЕМА МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ ПАЦИЕНТАМ?

Для достижения высокой эффективности муколитической терапии важно соблюдать порядок приема муколитика, правильно сочетать его с режимом дня и с другими лекарственными средствами. Как показывает практика, многие врачи (и соответственно, их

пациенты) не знают о том, насколько важно соблюдать режим приема: последний прием должен быть не позднее 18.00, чтобы за оставшееся вечернее время хорошо откашляться и очистить дыхательные пути от разжиженной мокроты. С этой целью можно предложить ребенку сделать дыхательные упражнения, надувать воздушные шарик, пускать мыльные пузыри, попрыгать на батуте или гимнастическом мяче, посмеяться, громко петь, а также сделать ему вибромассаж и т. д.

Применение муколитиков перед сном — ошибочная тактика, поскольку в положении лежа ребенок занимает типичное дренажное положение. При этом начинается активное отхождение мокроты, появляется кашель, ночь проходит в беспокойстве, что усиливает физические и психологические страдания больного. Также важно через 30–60 мин после приема муколитического препарата организовать эффективный дренаж бронхиального дерева, откашляться, сделать дыхательную гимнастику, что тоже служит активной терапией респираторных заболеваний [15].

Для повышения эффективности муколитической терапии необходимо употребление большого количества жидкости, например, минеральной воды без газа. Критериями эффективности муколитической терапии служат следующие:

- динамика кашлевого дренажа — продуктивность кашля, временной интервал, в течение которого сухой кашель трансформировался в продуктивный;
- аускультативные изменения в легких;
- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта.

Снизить лечебный эффект АЦ можно, если неправильно его применять. При работе с АЦ необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легкоокисляющимися веществами из-за активности SH-группы молекулы АЦ, которая может быстро вступать в различные химические реакции, снижая эффективность препарата.

НУЖНО ЛИ СОВМЕСТНО С ПРЕПАРАТАМИ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИНИМАТЬ ДРУГИЕ МУКОЛИТИКИ ДЛЯ ВЫВЕДЕНИЯ МОКРОТЫ, КОТОРУЮ ОН РАЗЖИЖАЕТ?

Как упомянуто выше, неферментные муколитики имеют в своей основе 3 различные химические формулы (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и карбоцистеин), а значит, и 3 различных механизма действия, но одинаково направленных при этом на разжижение и эвакуацию мокроты. Например, амброксол, стимулируя работу ресничек мерцательного эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт. Карбоцистеин способствует синтезу физиологичной слизи, которая начинает хорошо эвакуироваться из дыхательных путей.

АЦ не только делает секрет разжиженным и легким для эвакуации, но и, увеличивая количество золя, восстанавливает работу мерцательного эпителия, который, в свою очередь, самостоятельно способен вывести слизь из дыхательных путей. Таким образом, нет

необходимости усиливать муколитический эффект дополнительным приемом амброксола или карбоцистеина. Наоборот, такое усиление муколитической терапии может вызвать чрезмерное разжижение мокроты и увеличение ее объема, который трудно будет эвакуировать из бронхиального дерева ребенка.

У пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно с выраженным мукостазом (как при муковисцидозе), такое сочетание АЦ и разных муколитиков возможно и применяется довольно часто [7], но в «обычной» жизни у детей с острыми бронхитами оно нецелесообразно.

ОБЛАДАЕТ ЛИ АЦЕТИЛЦИСТЕИН КАКИМИ-ЛИБО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЭФФЕКТАМИ, ПОМИМО МУКОЛИТИЧЕСКОГО?

Активная молекула АЦ обуславливает различные важные клинические свойства прямых муколитиков. Практикующие врачи знают АЦ прежде всего как муколитик. Ниже перечислены и другие его свойства.

- **Муколитический эффект.** В дополнение к способности разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты АЦ стимулирует синтез секрета бокаловидными клетками и тормозит полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. Благодаря прямому механизму действия муколитический эффект АЦ — выраженный и быстрый [16].
- **Антиоксидантное действие.** С конца 1980-х гг. АЦ применяют в качестве антиоксиданта, оказывающего как прямое действие из-за наличия свободной тиольной группы, так и не прямое за счет того, что он является предшественником глутатиона. Глутатион — трипептид, который состоит из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Глутатион является основным фактором защиты от воздействия внутренних токсических и внешних агентов: окиси азота, окиси серы и других компонентов табачного дыма, а также веществ, загрязняющих воздух. Сульфгидрильная группа цистеина оказывает нейтрализующее воздействие на эти агенты.
- **Антимикробное или противовоспалительное действие** АЦ основано на том, что он снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках и уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Это еще один важный аргумент в пользу быстрого его назначения в начале заболевания.
- **Детоксикация.** АЦ является антидотом при отравлениях парацетамолом. Его применяют при интоксикации различными веществами (этиловым спиртом, четыреххлористым углеродом, хлороформом, монооксидом углерода) для уменьшения степени выраженности побочных эффектов ряда лекарственных препаратов (вальпроевой кислоты, ифосфамида, доксорубицина, цисплатина) и влияния ионизирующего излучения. Ранее препараты, содержащие цистеин, назначали только при отравлениях; более широко клинического применения они не имели, обладая резкими органолептическими свойствами (прежде всего запахом сероводорода). Новые технологии позволили создать лекарственные формы, которые

АЦЦ®. ДОКАЗАНО: ПОМОГАЕТ ИЗБАВИТЬСЯ ОТ КАШЛЯ БЫСТРО^{1,2}



Рег. номера: П N015474/01, ЛСР-008982/08, П N015472/01

ДЛЯ ДЕТЕЙ: • АЦЦ® ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СИРОПА 100 МГ/5 МЛ

• АЦЦ® 100 ТАБЛЕТКИ ШИПУЧИЕ 100 МГ • АЦЦ® ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА 100 МГ



* Швейцарский подход к качеству. RU1401167290.

¹ Действие препарата проявляется с 1-го дня лечения и достигает максимума к 3-му дню, Клиническая фармакология и терапия, 1997, №6 (1), с. 29–30; РМЖ, 2009, Т. 17, №19, с. 1217–1222.

² Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

АЦЦ® шипучие таблетки 100 мг, АЦЦ® гранулы для приготовления раствора 100 мг/5 мл, АЦЦ® гранулы для приготовления сиропа 100 мг/5 мл. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма, бронхолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность по отношению к ацетилцистеину или другим составным частям препарата. Беременность, кормление грудью. Детский возраст до 2 лет (для лекарственных форм: гранулы для приготовления раствора для приема внутрь и таблетки шипучие). АЦЦ® гранулы для приготовления сиропа (100 мг/5 мл) — применение у детей до 2 лет возможно только при наличии жизненных показаний и при строгом врачебном контроле. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, после еды. Взрослым и подросткам в возрасте старше 14 лет: 2–3 раза в день по 2 мерных ложки сиропа (= 10 мл) или по 2 шипучих таблетки (2 пакетика гранул), что соответствует приему 400–600 мг ацетилцистеина в день. Детям в возрасте 6–14 лет: 3–4 раза в день по 1 мерной ложке сиропа (= 5 мл) или 3 раза в день по 1 шипучей таблетке (1 пакетик гранул), или 2 раза в день по 2 шипучих таблетки (2 пакетика гранул), что соответствует приему 300–400 мг ацетилцистеина в день. Детям в возрасте 2–5 лет: 2–3 раза в день по 1 мерной ложке сиропа (= 5 мл) или по 1 шипучей таблетке (1 пакетик гранул), что соответствует приему 200–300 мг ацетилцистеина в день. Детям в возрасте менее 2 лет (применение возможно только при наличии жизненных показаний и при строгом врачебном контроле): 2–3 раза в день по ½ мерной ложки сиропа (= 2,5 мл), что соответствует приему 100–150 мг ацетилцистеина в день. Муковисцидозом и массой тела более 30 кг возможно повышение суточной дозы до 800 мг. Дети в возрасте старше 6 лет: 3 раза в сутки по 2 мерных ложки сиропа (= 10 мл) или по 2 шипучих таблетки (2 пакетика гранул), что соответствует приему 600 мг ацетилцистеина в день. Дети в возрасте 2–6 лет: 4 раза в сутки по 1 мерной ложке сиропа (= 5 мл) или по 1 шипучей таблетке (1 пакетик гранул), что соответствует приему 400 мг ацетилцистеина в день. Грудные дети, начиная с 10-го дня жизни, или маленькие дети в возрасте менее 2 лет: 3 раза в сутки по ½ мерной ложки сиропа (= 2,5 мл), что соответствует приему 150 мг ацетилцистеина в день. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: в редких случаях наблюдаются головные боли, воспаления слизистой оболочки рта (стоматиты) и шум в ушах.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.

123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», эт. 8–9,
ЗАО «Сандоз», т.: 8 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

 **SANDOZ**
a Novartis company

имеют хорошие органолептические характеристики. Современные препараты АЦ довольно широко применяются педиатрами, терапевтами, пульмонологами, кардиологами и кардиохирургами, диabetологами, нефрологами, токсикологами [3].

- **Иммуностимулирующее действие.** АЦ обладает иммуномодулирующим свойством, так же как и молекула амброксола [10, 17]. В частности, у больных ВИЧ-инфекцией он блокирует экспрессию NF-κB и стимулирует образование колоний Т клеток.

ВОЗМОЖНО ЛИ ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И АНТИБИОТИКОВ?

В некоторых клинических ситуациях приходится назначать антибиотики и муколитики одновременно. В этом отношении для АЦ не существует противопоказаний. Однако, учитывая, что АЦ — активная молекула и потому может легко вступать в соединение с другими веществами и изменять их свойства, необходимо соблюдать режим приема: антибиотики рекомендуется принимать не ранее чем через 2 ч после приема внутрь АЦ, чтобы не уменьшать их всасывание. АЦ усиливает действие антибиотика, поскольку мокрота быстро разжижается и эвакуируется, АЦ быстро проникает в орган-мишень — слизистую оболочку бронхиального дерева.

Важным свойством АЦ является его способность разрушать биопленки бактерий и предотвращать их образование. В сравнении с другими муколитиками АЦ более активен, чем амброксол или карбоцистеин. Это обусловлено прямым муколитическим свойством молекулы АЦ за счет SH-группы, которая способна разрушать и биопленки бактерий. Способность АЦ уменьшать жизнеспособность

биопленок *Staphylococcus aureus* (через 5 и 48 ч), в сравнении с амброксолом и бромгексином, выше в 6–7 раз, уменьшение синтеза матрикса бактерий у АЦ составляет 72%, тогда как у амброксола — 20% [18, 19].

Комбинация ацетилцистеина и антибиотика приводит к достоверному уменьшению длительности заболевания инфекциями верхних дыхательных путей на 3 дня [20].

СОВМЕСТИМЫ ЛИ ПРЕПАРАТЫ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА С ЖАРОПОНИЖАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ?

Обладая сильным антиоксидантным действием, АЦ в моменты наличия высокой температуры тела при респираторной инфекции снижает интоксикацию и уменьшает оксидативный стресс. В сочетании с парацетамолом необходимо соблюдать временные промежутки: принимать АЦ через 2 ч после жаропонижающего препарата.

При передозировке парацетамолом АЦ действует как антидот, но тогда его вводят в дозах, значительно превышающих обычные терапевтические. В связи с этим сочетанное применение парацетамола и АЦ не противопоказано.

Таким образом, АЦЦ, являясь прямым муколитиком, обладает значительной клинической эффективностью и имеет высокий уровень безопасности у детей различного возраста, начиная с 10-х сут жизни. Наличие в составе молекулы SH-группы обеспечивает препарату несколько терапевтических эффектов: мощный муколитический, антиоксидантный, противовоспалительный и др. Для быстрого выздоровления, купирования мукостаза и кашля препарат целесообразно назначать уже в 1-е сут заболевания. Соблюдение правильного режима приема препарата обеспечивает его высокую клиническую эффективность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2013; 12 (4): 136–141.
2. Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. *Вопр. совр. педиатрии*. 2008; 7 (4): 111–114.
3. Деньгин В.В. Перспективные направления клинического применения N-ацетилцистеина. *Фарматека*. 2008; 4: 48–52.
4. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2009; 19: 1217–1222.
5. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2003; 1: 41–47.
6. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. 127 с.
7. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Метод. рекомендац. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медико-генетический научный центр РАМН. 2011. 92 с.
8. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 1993.
9. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*. 2008; 10 (3): 124–128.10.
11. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration. *Published by JohnWiley & Sons, Ltd*.
12. Локшина Э.Э., Зайцева С.В., Зайцева О.В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопр. практ. педиатрии*. 2011; 6 (1): 67–72.
13. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Ацетилцистеин в педиатрической практике. *РМЖ*. 2013; 25: 1233–1236.
14. Беседина М.В. Ацетилцистеин — новый «старый знакомый». *Практика педиатра*. 2007; 5: 64–66.
15. Симонова О.И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей. *Врач*. 2010; 2: 56–61.
16. Davis S.S., Deverell L.C. Rheological factors in mucociliary clearance: the assessment of mucotropic agents using *in vitro* model. *Mod. Prob. Paediatric*. 1977; 19: 207–232.
17. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties. *Pol. Merkuriusz. Lek*. 2002; 12 (69): 248–252.
18. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even if sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother*. 2006; 18: 507–513.
19. Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC*. 2004; 8: 1–12.
20. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin. Pediatrics*. 1972; 54: 30–51.