

И.В. Давыдова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Ацетилцистеин в терапии респираторной патологии раннего детского возраста

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 20.10.2011 г., принята к печати: 15.11.2011 г.

Муколитические препараты широко используются в педиатрической практике при лечении респираторной патологии. В обзоре приводятся данные об основных группах муколитических препаратов. Особое внимание уделено производным ацетилцистеина. Обоснована целесообразность применения данной группы препаратов в комплексной терапии как острых, так и хронических бронхолегочных заболеваний у детей.

Ключевые слова: ацетилцистеин, мукоцилиарный клиренс, острая респираторная вирусная инфекция, бронхообструктивный синдром, бронхолегочная дисплазия, функция внешнего дыхания.

62

Респираторная патология является одной из основных проблем современной педиатрии. Удельный вес болезней органов дыхания в структуре первичной заболеваемости детского населения составляет около 60% [1]. Острые и хронические бронхолегочные заболевания занимают одно из ведущих мест у детей всех возрастных категорий. Анатомо-физиологические и функциональные особенности респираторного тракта у детей в возрасте до 3 лет делают эту проблему особенно актуальной у пациентов раннего детского возраста.

Ключевым моментом в терапии любого бронхолегочного заболевания является очищение респираторного тракта от вязкого секрета, продуцируемого бокаловидными клетками мерцательного эпителия, число которых при бронхообструктивных заболеваниях нарастает. На очищение респираторного тракта в организме человека направлен ряд физиологических механизмов, в том числе активный мукоцилиарный клиренс (МЦК) и продуктивный кашель. В данной ситуации кашель рассматривается как рефлекторная

защитная реакция организма, способствующая удалению из дыхательных путей трахеобронхиального секрета и инородных тел при раздражении рефлексогенных зон респираторного тракта. Медикаментозное подавление кашлевого рефлекса в таких ситуациях противопоказано. Нередко при застое мокроты в бронхиальном дереве и присоединении бактериального воспаления характер секрета меняется от слизистого к слизисто-гнойному и гнойному. В вязкой среде работа ресничек эпителия бронхов затрудняется, нарушается эвакуация мокроты, кашель становится малоэффективным. Если норма скорости продвижения слизи в бронхах составляет в среднем 4–10 мм/мин, то с повышением вязкости слизи скорость существенно снижается, мукоцилиарный клиренс падает на 10–55%. Вязкий бронхиальный секрет может полностью перекрыть просвет бронхов, что приведет к нарушению вентиляционно-перфузионных взаимоотношений вплоть до развития ателектазов. Застой мокроты неизбежно приводит к развитию бронхоле-

I.V. Davidova

Scientific Research Center of Children's Health RAMS, Moscow

Acetylcystein in infantile respiratory pathology treatment

Mucolytics are widely used in pediatric respiratory pathology treatment. This review contains information about main groups of mucolytics. Special attention is given to acetylcystein. It also includes substantiation report of mucolytics in complex treatment of acute and chronic bronchopulmonary disorders in children.

Key words: acetylcystein, mucociliary clearance, acute respiratory viral infection, bronchoobstructive syndrome, respiratory function.

гочного воспаления на фоне присоединения инфекции и снижения содержания секреторного IgA [2–4].

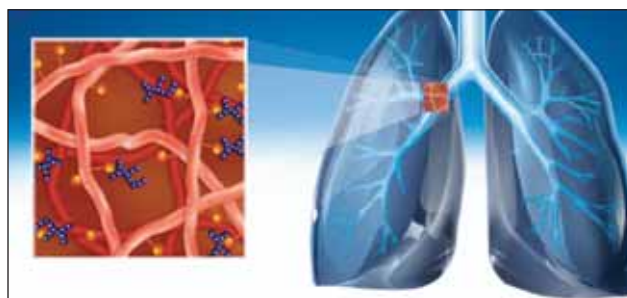
Действие экспекторантов, обеспечивающих свободное отделение мокроты из дыхательных путей, осуществляется несколькими способами. Улучшить отхождение мокроты путем улучшения ее реологических свойств призвана муколитическая терапия, направленная, прежде всего, на уменьшение вязкости, эластичности и адгезивности бронхиального секрета, без существенного увеличения его объема. Мукокинетический эффект осуществляется путем повышения мукоцилиарного клиренса за счет эффективной работы ресничек мерцательного эпителия бронхов. Мукорегуляторный эффект достигается уменьшением гиперсекреции слизи за счет воздействия на слизеобразующие железы респираторного тракта [2].

В настоящее время к муколитикам относят 3 группы препаратов, различающихся по механизму воздействия на физические и химические свойства мокроты:

- протеолитические ферменты (трипсин, α -химотрипсин, стрептокиназа, рибонуклеаза и др.) являются исторически первыми препаратами, которые широко применялись в медицинской практике с муколитическими целями. Они уменьшают вязкость и эластичность мокроты за счет разрушения пептидных связей гликопротеидов ее макромолекул. В настоящее время их применяют редко в связи с серьезными побочными эффектами в виде аллергических реакций и увеличения возможности кровохаркания вплоть до развития легочного кровотечения. Исключение составляет рекомбинантная α -ДНКаза, которую в последние годы назначают больным муковисцидозом;
- производные аминокислоты цистеина (N-ацетилцистеин), используемые в клинической медицине с 1960-х годов: оказывают прямое муколитическое действие, вызывая снижение вязкости мокроты за счет деполимеризации при разрыве дисульфидных связей протеогликанов бронхиального секрета (рис. 1). На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит повышение МЦК, т.е. дополнительно препараты этой группы оказывают отчетливое мукокинетическое действие. Очень важными свойствами являются антиоксидантные, антитоксические и противовоспалительные эффекты данной группы препаратов;
- производные визицина (амброксол). Препараты данной группы активируют движение ресничек, улучшая МЦК, снижают вязкость бронхиального секрета за счет изменения химизма его мукополисахаридов [2–5].

Отдельную группу препаратов, часто назначаемых при острых респираторных заболеваниях, составляют отхаркивающие препараты, преимущественно растительного происхождения (алтей, солодка, термопсис, подорожник и др.). Препараты этой группы могут быть достаточно эффективны при острых респираторных вирусных инфекциях и риносинуситах, обеспечивая разжижение воспалительного секрета верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа и тем самым облегчая его эвакуацию. Однако эти препараты не рекомендуются применять у детей с бронхообструктивным синдромом и/или снижением кашлевого рефлекса, так как лекарственные средства этой группы могут существенно увеличивать объем бронхиального секрета и приводить к «синдрому заболачивания», при котором нарушается эвакуация

Рис. 1. Механизм действия ацетилцистеина



большого объема мокроты из бронхов. Кроме того, препараты растительного происхождения могут вызывать аллергические реакции, а при неправильном дозировании — повышать рвотный рефлекс или вызывать слабительный эффект [4, 5].

Муколитические препараты широко используются в педиатрии при лечении воспалительных заболеваний респираторной системы. Показаниями к назначению муколитической терапии могут быть воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа (риниты, синуситы, ларинготрахеиты). В комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей муколитические препараты также занимают важное место, наряду с антибиотиками и бронхолитиками. По показаниям может проводиться пероральная, ингаляционная и эндобронхиальная муколитическая терапия у больных острыми и хроническими бронхитами, бронхолитами, пневмониями, бронхолегочной дисплазией, бронхиальной астмой, врожденными и наследственными заболеваниями бронхолегочной системы, включая муковисцидоз. Как правило, муколитический препарат назначается как компонент комплексной терапии воспалительного заболевания респираторного тракта и хорошо сочетается с любыми препаратами, кроме препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При одновременном назначении перорального антибиотика желательно соблюдать 2-часовой интервал между его приемом и приемом муколитика [5].

В раннем детском возрасте назначение муколитического препарата должно проводиться с учетом анатомо-физиологических особенностей респираторного тракта, определяющих быстрое развитие тяжелого бронхообструктивного синдрома за счет узости воздухоносных путей, склонности к гиперпродукции слизи, а также богатой васкуляризации слизистой бронхиального дерева, приводящей к быстрому нарастанию отека. Кроме того, у детей, рожденных преждевременно и имеющих неврологические нарушения, в первые месяцы жизни кашлевой рефлекс может отсутствовать или быть слабо выраженным, что затрудняет дренажную функцию бронхов и может приводить к застою мокроты. Соответственно, у маленьких пациентов муколитическая терапия имеет свои особенности и проводится с учетом степени выраженности кашлевого рефлекса, возможности осуществления постурального дренажа и режимных моментов. Не рекомендуется применение муколитиков у ребенка перед дневным или ночным сном во избежание скопления мокроты в респираторном тракте. Муколитический эффект усиливается дополнительным приемом жидкости [3, 5].

Помимо клинического осмотра и использования физических методов обследования при подборе терапии, существенную роль в оценке дренажной функции бронхов играют методы функциональной диагностики. Возможность оценки функции внешнего дыхания у детей раннего возраста появилась с момента внедрения в практику метода исследования скоростных показателей объема и потока воздуха при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы. Флоуметрия спокойного дыхания проводится детям в состоянии естественного сна с использованием программно-аппаратного комплекса, предназначенного для детей разных возрастов. Параллельно с флоуметрией целесообразно проводить пульсоксиметрию. В своей практике мы используем портативный пульсоксиметр. Ребенок в состоянии естественного сна дышит через респираторную маску, которая подключается к пневмотахографу. На экране монитора отображаются величины потока и объема воздуха, а также кривые потока/объема. После каждого вдоха происходит автоматическая оценка флоуметрических параметров и их отображение на диаграмме [6]. Количественные показатели этих флоуметрических параметров позволяют объективно оценить проходимость воздухоносных путей и выявить признаки обструкции просвета трахеи и бронхов мокротой. В качестве примера мы приводим кривую «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения, на которой зарегистрировано небольшое нарушение проходимости периферических бронхов, связанное с основным заболеванием (рис. 2), и кривую «поток–объем» у ребенка с бронхолегочной дисплазией при обострении заболевания на фоне острой респираторной вирусной инфекции, на которой помимо небольшого нарушения проходимости периферических бронхов зарегистрированы признаки экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей (рис. 3). Таким образом, внедрение в широкую медицинскую практику высокотехнологичных методов исследования функции внешнего дыхания может способствовать объективной оценке бронхообструктивного синдрома и возможности его коррекции, в том числе с помощью муколитической терапии.

Рассмотрим принципы проведения муколитической терапии у детей раннего возраста на примере N-ацетил-L-

цистеина, широко используемого препарата в терапии респираторных заболеваний у детей раннего возраста. Высокая эффективность ацетилцистеина связана с уникальной комбинацией эффектов воздействия на патологический процесс при воспалении слизистой бронхов. Помимо основного муколитического эффекта, уже упоминалась антиоксидантная активность препарата, связанная с наличием у него нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя свободные радикалы. Препарат способствует синтезу глутатиона — главной окислительной системы организма, повышающей защиту клеток от свободно-радикального окисления и нейтрализующей токсическое воздействие продуктов воспаления [7–9]. Тот же механизм задействован в протективном эффекте в отношении агрессивных воздействий окружающей среды: городского смога, токсического и табачного дыма и др. [10, 11]. 35-летний опыт применения препарата в клинической практике доказал его большие терапевтические возможности.

Ацетилцистеин обладает антиоксидантной активностью, являясь антидотом при отравлении различными неорганическими и органическими соединениями, включая парацетамол и циклофосамид. Ряд зарубежных исследователей приводят данные об иммуномодулирующих и антимуtagenных свойствах ацетилцистеина, а также о его противоопухолевой активности [12, 13]. Важным свойством препарата также является его способность стимулировать фагоцитоз [13, 14]. Все перечисленные свойства, присущие ацетилцистеину, воздействуя на различные звенья патогенеза, обеспечивают высокую эффективность препарата в отношении воспалительного процесса бронхолегочной системы.

Одним из неоспоримых достоинств препарата является наличие удобных лекарственных форм для применения в различных возрастных группах. Гранулы для приготовления сиропа с апельсиновым вкусом предназначены для детей младшей возрастной группы (детям до 2 лет — 100–150 мг в день в 2–3 приема, детям до 5 лет — 200–300 мг в день в 2–3 приема). Курс лечения при острых заболеваниях составляет 5–7 дней. При хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой мокротой, преимущественно слизисто-гнойного характера, показано

Рис. 2. Кривая «поток–объем» ребенка с бронхолегочной дисплазией вне обострения

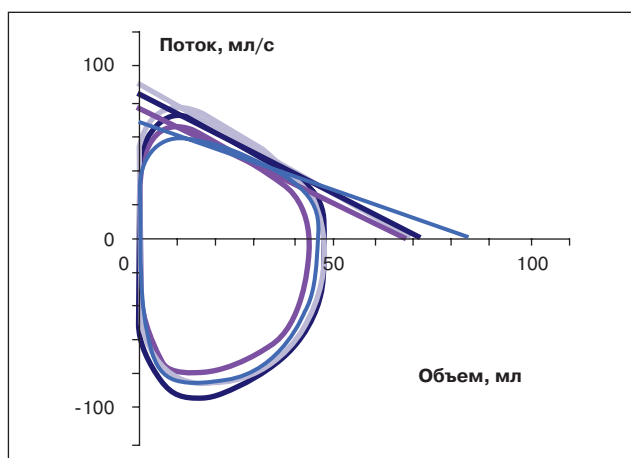
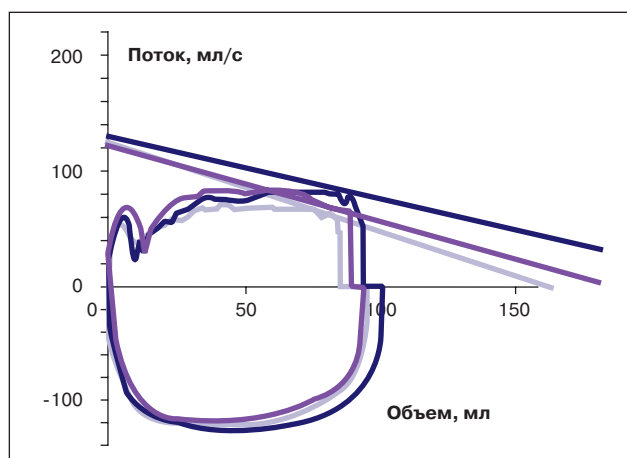


Рис. 3. Кривая «поток–объем» ребенка с обострением бронхолегочной дисплазии и признаками экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей





**ПОМОГАЕТ
БЫСТРО ИЗБАВИТЬСЯ
ОТ КАШЛЯ***

НОВИНКА



ДЛЯ ДЕТЕЙ: • АЦЦ ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СИРОПА 100 мг / 5 мл

• АЦЦ ШИПУЧИЕ ТАБЛЕТКИ 100 мг • АЦЦ ГРАНУЛЫ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРА 100 мг

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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

длительное применение ацетилцистеина. Безопасность длительных (3–6 мес) курсов муколитической терапии ацетилцистеином в дозах, существенно превышающих средние терапевтические, подтверждена результатами экспериментальных и клинических исследований у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [13–16]. Данные о последствиях длительного применения препарата в педиатрической практике на сегодняшний день практически отсутствуют.

Безопасность и хорошая переносимость ацетилцистеина у детей старше 2-летнего возраста доказана многолетним применением препарата при лечении острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы и рядом клинических исследований в нашей стране и за рубежом [2, 4, 5, 17]. Так, по данным последнего обзора The Cochrane Collaboration, включившего в себя сведения о результатах 34 клинических исследований по безопасности и эффективности применения ацетилцистеина и карбоцистеина при острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронической бронхолегочной патологии, у детей старшей возрастной группы было выявлено уменьшение продолжительности такого симптома, как кашель, на 63% на 6–7-й дни от начала лечения данными препаратами [18]. Выводы по возрастной группе до 2 лет в обзоре не приведены. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая грудным детям, в 3 раза превышает дозу для детей старшего возраста (45 против 16 мг/кг/день) [18].

Каждому педиатру приходилось неоднократно назначать этот препарат детям раннего возраста. По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются наиболее часто назначаемыми лекарствами для

детей младше 2 лет [19], в Испании муколитики данной группы занимают второе место по частоте назначения у детей до 2 лет [20]. В Российской Федерации применение ацетилцистеина у детей до 2-летнего возраста разрешено только по назначению врача в дозе не более 150 мг в сут [21].

Таким образом, эффективность и безопасность применения производных ацетилцистеина в педиатрической практике при лечении больных с острой и хронической бронхолегочной патологией подтверждена многолетним клиническим опытом и многочисленными исследованиями, проводимыми в мире, и не вызывает сомнений. Уникальные свойства препарата, сочетающего в себе муколитический, мукокинетический, антиоксидантный, антитоксический и противовоспалительный эффекты, делают его незаменимым в комплексном лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта. Очевидно, что для полноценного использования препарата крайне необходимым является проведение мультицентровых рандомизированных пострегистрационных клинических испытаний ацетилцистеина у детей раннего возраста. Не вызывает сомнений и необходимость уточнения дозы препарата, оценки безопасности длительной терапии препаратом для этой категории больных. Возможность объективного контроля функции внешнего дыхания в состоянии естественного сна у детей раннего возраста, появившаяся на современном этапе, позволит получить достоверные данные эффективности дренажной функции бронхов в этой возрастной группе. Проведение подобных исследований могло бы способствовать более широкому применению препаратов ацетилцистеина в педиатрической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Медико-социальные проблемы современного сиротства. — М.: Союз педиатров России, 2009. — С. 62–71.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Российские медицинские вести. — 1997; 2 (4): 9–18.
3. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // Consilium medicum. — 2008; 10 (3): 124–128.
4. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия / Пособие для врачей. — М., 1999. — 36 с.
5. Коровина Н.А. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения / Пособие для врачей. — М., 2002. — 40 с.
6. Турти Т.В., Алтуни В.В., Намазова-Баранова Л.С., Кожевникова О.В. Оценка показателей функции внешнего дыхания в дебюте аллергических заболеваний у детей первого года жизни // Российский педиатрический журнал. — 2011; 4: 31–35.
7. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы // Фарматека. — 2007; 17: 30–36.
8. Aruoma O.L., Halliwell B., Hoey B.M. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid // Free Radic. Biol. Med. — 1989; 6 (6): 593–597.
9. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. N-acetylcysteine. The experimental background // J. Cell. Biochem. — 1995; 22: 33–41.
10. Droge W. Cystein and Glutathione Deficiency in AIDS Patients // Pharmacology. — 1993; 46: 61–65.
11. Lu Q., Bjorkhem I. et al. N-acetylcysteine improves microcirculatory flow during smoring: new effects of an old drug with possible benefits for smokers // Clin. Cardiol. — 2001; 24: 511.
12. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine // Alt. Medical Review. — 1998; 24 (2): 114–127.
13. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможность использования N-ацетилцистеина в профилактике рака // Экспериментальная онкология. — 1999; 16: 96–101.
14. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffman R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial // Clin. Therapy. — 2000; 22: 209–221.
15. Lui R., Nair D., Ix J. et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis // J. Gen. Intern. Med. — 2005; 20: 193–200.
16. Poole P.J., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003; 2: CD001287.
17. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. — 2000; 16: 253–262.
18. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smuchny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in pediatric patients without chronic bronchopulmonary disease (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010; 9: 1–22.
19. Chalumeau M., Cheron G., Assathiany R., Moulin F. et al. Mucolytic agents for acute respiratory tract infections in infants: pharmacoepidemiologic problem? // Archives de Pediatrie. — 2002; 9: 1128–1136.
20. Ergreteau L., Gaillard D., Jouet J.B. et al. Effect of carbocysteine on mucus and respiratory mucosa in children with recurrent bronchitis // Eur. Respir. J. — 1992; 5: 301.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата АЦЦ (N-ацетил-L-цистеин). Производитель «Гексал АГ».