

Ацетилцистеин — возможности клинического применения

Ю.Б. Белан, М.В. Старикович, О.Н. Сулима, Е.П. Шефер

Acetylcysteine: possibilities of clinical application

Yu.B. Belan, M.V. Starikovich, O.N. Sulima, E.P. Shefer

Омская государственная медицинская академия; Городская детская клиническая больница № 3, Омск

Развитие воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей сопровождается нарушением мукоцилиарного транспорта вследствие образования большого количества густой вязкой мокроты. В обзоре приводятся данные о мукоактивных препаратах и возможности применения ацетилцистеина в терапии различных заболеваний.

Ключевые слова: дети, болезни дыхательных путей, ацетилцистеин.

The development of an inflammatory process in the tracheobronchial tree in acute and chronic airways diseases is accompanied by impaired mucociliary transport due to the production of much thick viscous sputum. The review presents data on mucoactive agents and the possibilities of using acetylcysteine in therapy for various diseases.

Key words: children, airways diseases, acetylcysteine.

В структуре заболеваемости в России лидируют болезни органов дыхания, удельный вес которых в 2009 г. составил 25,1% (рост на 10% по сравнению с 2008 г.), что в значительной мере обусловлено распространенностью острых инфекций верхних дыхательных путей [1]. Также наблюдается рост (на 11,4%) количества зарегистрированных больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, по классу «болезни органов дыхания».

Образование секрета трахеобронхиального дерева бронхиальными железами, бокаловидными клетками, секреторными клетками Кларка, эпителием бронхиол и альвеол и его продвижение в проксимальном направлении от альвеол к крупным бронхам является одним из важных физиологических процессов в организме человека. Бронхиальный секрет состоит из поверхностного, более плотного и вязкого слоя — геля (образуется при смешивании секрета бокаловидных и серомукоидных клеток с злем), касающегося только верхушек ресничек, и лежащего под ним более жидкого слоя — золя (продуцируется клетками брон-

хиол и альвеол), в котором движутся реснички мерцательного эпителия. Гель включает два вида длинных эластических нитей, в большом количестве определяющихся в гнойной мокроте: первый представлен кислыми мукополисахаридами, второй состоит из ДНК, происходящей из ядер разрушенных клеток. Структура геля и вязкоэластические свойства мокроты в значительной степени зависят от внутри- и межмолекулярных дисульфидных мостиков, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости (на этом основан механизм действия истинных муколитических препаратов). Золь содержит биологически активные вещества, ферменты, иммуноглобулины.

Процесс физиологического очищения дыхательных путей называется мукоцилиарным клиренсом. Ведущим звеном в патогенезе заболеваний респираторного тракта является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что чаще всего связано с избыточным образованием и/или изменением вязкоэластических свойств бронхиального секрета, а это ведет к развитию малопродуктивного кашля и в ряде случаев бронхообструктивного синдрома.

В соответствии с классификацией R. Balsamo и соавт. (2010) выделяют 4 группы мукоактивных препаратов [2]:

1. Экспекторанты (отхаркивающие препараты) увеличивают объем бронхиального секрета; могут вызывать синдром «заболачивания легких» вследствие значительного увеличения объема мокроты, поэтому не рекомендуются к применению у детей первого года жизни; оказывают непродолжительное действие:

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 5:109–114

Адрес для корреспонденции: Белан Юрий Борисович — д.м.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней Омской государственной медицинской академии

Старикович Мария Викторовна — к.м.н., асс. той же кафедры
644 043 г. Омск, ул. Ленина, 12

Сулима Ольга Николаевна — врач 3-го инфекционного отделения Городской детской клинической больницы № 3 Омска

Шефер Екатерина Петровна — зав. тем же отделением
644029 г. Омск, ул. 20 Партеззла, 24

- ингаляции 0,9% физиологического раствора увлажняют слизистую верхних и нижних дыхательных путей, увеличивают объем мокроты, способствуют улучшению мукоцилиарного транспорта [3];

- гвайфенезин входит в состав таких препаратов, как джосет, аскорил, туссин, стоптуссин; стимулирует секрецию мокроты и уменьшает её вязкость, однако может провоцировать развитие обструкции верхних и нижних дыхательных путей [4].

2. Мукокинетики:

- амброксол стимулирует двигательную активность ресничек мерцательного эпителия; повышает синтез и секрецию сурфактанта; активирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивая содержание слизистого секрета, однако для уменьшения вязкости секрета требуется более продолжительное время; не способен разжижать гнойную мокроту [5];

- бронходилататоры (стимуляторы β_2 -адренорецепторов) улучшают мукоцилиарный транспорт [6].

3. Мукорегуляторы:

- карбоцистеин регулирует продукцию и вязкость секрета (повышает образование сиаломуцина — структурного компонента мокроты, таким образом, опосредованно влияет на разжижение секрета, не оказывая прямое муколитическое действие); редуцирует число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхиолах; дает противовоспалительный (уменьшает синтез интерлейкинов IL-6, IL-8) и антиоксидантный эффект посредством образования глутатиона; препятствует адгезии риновирусов к эпителию трахеобронхиального дерева за счет уменьшения экспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые являются рецепторами для риновируса [7—9];

- глюкокортикостероиды регулируют продукцию секрета, обладают противовоспалительным свойством [10];

- полусинтетические и природные макролиды регулируют продукцию секрета, дают противовоспалительный эффект [11].

4. Муколитики:

- дорназа альфа (пульмозим) представляет собой рекомбинантную человеческую дезоксирибонуклеазу I — фермент, который селективно расщепляет внеклеточную ДНК, образующуюся в высоких концентрациях в гнойной мокроте из разрушенных лейкоцитов; тем самым снижает вязкость секрета и улучшает его выведение из легких [12];

- N-ацетилцистеин.

Ацетилцистеин (АЦЦ) — N-ацетилированное производное природной аминокислоты L-цистеина. При пероральном приеме препарат хорошо адсорбируется из желудочно-кишечного тракта, достигает высоких концентраций в тканях организма. Ацетилцистеин является истинным муколитиком, поскольку

непосредственно разрывает дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, снижает адгезивность мукопротеидов, тем самым разжижает секрет и улучшает его выведение из легких, существенно не увеличивая объем мокроты и не вызывая «синдром заболачивания легких» [13]. Муколитический эффект выраженный и быстрый. Необходимо подчеркнуть, что ацетилцистеин активен в отношении гнойной мокроты, что расширяет спектр назначения препарата и позволяет его применять у пациентов с вирусными и бактериальными воспалительными процессами в трахеобронхиальном дереве. По данным метаанализа 8 двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований, продолжительный пероральный прием ацетилцистеина позволяет предотвратить обострения хронических бронхолегочных заболеваний [14]. В настоящее время область применения ацетилцистеина включает заболевания респираторного тракта: ринофарингит, отит, синусит, ларингит, острый бронхит, в том числе обструктивный, бронхиолит, пневмонию, бронхиальную астму и хронические обструктивные болезни легких, хронический бронхит, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз [15—17].

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата ацетилцистеин (лекарственная форма — АЦЦ гранулы для приготовления сиропа, 5 мл/100 мг) при остром обструктивном ларингите у детей. Под наблюдением находились 69 детей (14 девочек и 55 мальчиков), средний возраст — 3,5 (2,9±4,2) года. Основную группу составили 44 ребенка, получавших ацетилцистеин в дозе согласно инструкции: дети до 2 лет — 2,5 л (50 мг) 2 раза в сутки; 2—5 лет — 5 мл (100 мг) 2 раза в сутки; 6—14 лет — 5 мл (100 мг) 3 раза в сутки. Контрольную группу составили 25 детей, получавших термолсол по ½ — 1 таблетке 3 раза в сутки. Базисная терапия включала ингаляции с 0,9% физиологическим раствором, ингаляции с пульмикортом, α -2b-рекомбинантные интерфероны.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие симптомов острого обструктивного ларингита; возраст детей до 6 лет; длительность заболевания не более 2 сут; отсутствие у больных хронической патологии и врожденных пороков развития трахеобронхиального дерева; завершённые случаи заболевания (в результате лечения было зарегистрировано выздоровление).

Критерии исключения: возраст детей старше 6 лет; длительность заболевания более 2 сут; прием на догоспитальном этапе мукоактивных препаратов.

Степень стеноза гортани оценивалась во время осмотра ребенка по модифицированной балльной шкале Taussig/Westley (см. таблицу): 2 балла — стеноз

Таблица. Балльная шкала Taussig/Westley

Симптом	Баллы
Сознание:	
Нормальное	0
Дезориентированное	5
Цианоз:	
Отсутствие	0
Акроцианоз	4
Цианоз в покое	5
Шумное дыхание:	
Отсутствие	0
При беспокойстве	1
В покое	2
Участие вспомогательной мускулатуры:	
Нет	0
Втяжение яремной ямки	1
Втяжение межреберных промежутков, эпигастральной области	2
Втяжение грудины	3

1-й степени (шумное дыхание при беспокойстве, втяжение яремной ямки); 3–5 балла — стеноз 2-й степени (шумное дыхание в покое, втяжение межреберных промежутков, эпигастральной области); 6–11 баллов — стеноз 3-й степени (акроцианоз при беспокойстве, шумное дыхание в покое, втяжение грудины); более 12 баллов — тяжелая острая респираторная недостаточность. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал (см. рисунок), что у детей с острым обструктивным ларингитом, получающих ацетилцистеин, продолжительность общепринятого интоксикационного и катарального синдромов была достоверно меньше по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$). Кашель стано-

вился продуктивным уже на 2-е сутки от начала приема препарата, а продолжительность кашля составила в среднем 3,1 дня, что позволило сократить длительность пребывания пациентов в стационаре ($p=0,01$). В ходе исследования не выявлено побочных реакций на введение препарата.

В последние годы установлено, что ацетилцистеин блокирует образование транскрипционного ядерного фактора NF- κ B, следовательно, снижает выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, простагландинов и лейкотриенов [18]. Кроме того, ацетилцистеин ингибирует синтез эпителиальными клетками и интерстициальной тканью легких ключевых компонентов ремоделирования трахеобронхиального дерева [19], таких как IL-8 (хемокин, обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов из сосудистого русла в ткани), матриксные металлопротеиназы (играют ведущую роль в морфогенезе, репродукции, резорбции и ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса с последующей деструкцией альвеолярной ткани и развитием эмфиземы), трансформирующего фактора роста β (один из основных цитокинов, отвечающих за ремоделирование стенки бронхов; влияет на пролиферацию и дифференцировку фибробластов, секрецию муцина, миграцию макрофагов, тучных клеток, Т-лимфоцитов в очаг воспаления), молекул межклеточной адгезии (необходимы для трансэндотелиального движения иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления; являются рецепторами для адгезии риновируса к эпителию респираторного тракта).

Разнообразные фармакологические свойства аце-

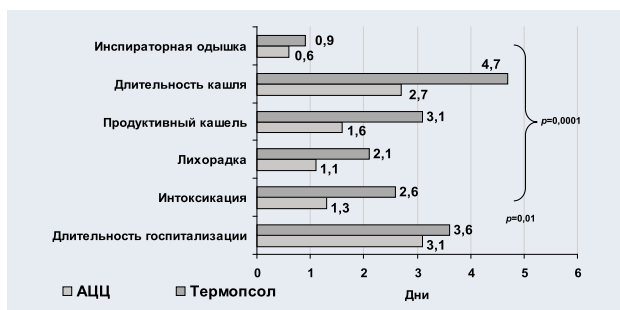


Рисунок. Сравнительная оценка основных клинических симптомов и продолжительности острого обструктивного ларингита в основной и контрольной группах.



БЫСТРО ИЗБАВЛЯЕТ ОТ КАШЛЯ

АЦЦ эффективно разжижает мокроту и быстро избавляет от кашля

- ✦ Только АЦЦ* оказывает **прямое действие** на мокроту, за счет чего достигается быстрый и выраженный муколитический эффект
- ✦ Только АЦЦ* способен разжижать **мокроту любого вида** – от слизистой до гнойной
- ✦ Комбинация ацетилцистеина и антибиотика достоверно снижает длительность заболевания на 3 дня**

АЦЦ имеет хороший профиль безопасности у детей.

- ✦ **Безопасность** ацетилцистеина для детей подтверждена 20 клиническими исследованиями с привлечением 1080 детей в возрасте от 2 месяцев***

Многообразие форм, в т. ч. гранулы для приготовления сиропа с возможностью дозирования для детей младше 2 лет



* Препараты ацетилцистеина. ** Белломо Г., Гвидиче С. Клиническая педиатрия, 1972, 54:30-51. *** Дуйвестейн И. С. М. и др. Ацетилцистеин и карбоцистеин в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний (перевод Отчета Кохран). Библиотека Кохран Плюс, 2009, Выпуск 2.

a Novartis company

 **SANDOZ**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

123317, Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц», 8–9-й этажи, ЗАО «Сандоз», тел.: +7 (495) 660-75-09; факс: +7 (495) 660-75-10; www.sandoz.com

На правах рекламы. Рег. номера: П №015474/01, ЛСР 008982/08, П №015472/01

тилцистеина определили необходимость изучения применения препарата в составе комплексной терапии не только у пациентов с острой и хронической патологией респираторного тракта, но и с рядом других заболеваний. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства ацетилцистеина обосновывают исследования по его использованию для предупреждения ототоксического действия аминогликозидов, профилактики диабетической микроангиопатии и кардиального ремоделирования при миокардитах, кардиомиопатии, ишемии миокарда [20–23]. Метаанализ двойных-слепых плацебо-контролируемых исследований (1966–2006 гг., 41 исследование) доказал эффективность назначения ацетилцистеина для профилактики контрастиндуцированной нефропатии, развивающейся у 12% пациентов на фоне сахарного диабета, сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности и ряда других заболеваний [24].

Ацетилцистеин уже более 30 лет (с 1976 г.) является единственным официальным антидотом, назначаемым при передозировке парацетамола [25]. Известно, что передозировка этого препарата приводит к развитию острой печеночной и почечной недостаточности за счет накопления продуктов метаболизма парацетамола, повышения синтеза N-ацетилпарабензохинонимина (NAPQI), снижения концентрации глутатиона и активации перекисного окисления липидов. Введение ацетилцистеина в дозе 140 мг/кг, далее каждые 4 ч по 70 мг/кг (всего 17 доз за 72 ч) при отравлении парацетамолом позволяет предотвратить токсическое действие последнего на организм. Ацетилцистеин непосредственно блокирует синтез

N-ацетилпарабензохинонимина, благодаря наличию сульфгидрильных групп оказывает прямое нейтрализующее действие на свободные радикалы. Кроме того, в состав ацетилцистеина входит цистеин, который является предшественником глутатиона — главного эндогенного компонента антиоксидантной системы организма, защищающего клетки от действия свободных радикалов. Глутатион также важен в качестве гидрофильной молекулы, которая присоединяется ферментами печени к гидрофобным токсичным веществам (соли тяжелых металлов, ацетальдегиды и т.д.) с целью выведения их из организма в составе желчи [26]. Пероральный прием глутатиона и L-цистеина ведет к быстрому разрушению их в кишечнике и печени, тогда как назначение ацетилцистеина позволяет достигнуть высоких концентраций этих веществ в плазме, печени и нейроглии [26, 27].

Таким образом, многочисленные фармакологические эффекты ацетилцистеина (муколитический, антиоксидантный, антитоксический, противовоспалительный) отражают перспективы использования этого препарата в разных областях медицины и определяют его ведущую позицию среди основных средств, хорошо зарекомендовавших себя в лечении заболеваний респираторного тракта, в том числе у детей. Ацетилцистеин в форме АЦЦ гранул для приготовления сиропа дает быстрый муколитический эффект, не увеличивает объем мокроты, удобен в использовании (готовый сироп хранится при температуре 4°C в течение 12 дней), имеет хорошие органолептические свойства, профиль безопасности и может назначаться детям первого года жизни и раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Отчет о результатах контрольного мероприятия «Аудит эффективности использования медицинского оборудования, закупленного для государственных и муниципальных учреждений здравоохранения в целях реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2006–2009 г. и истекшем периоде 2010 г., совместно с контрольно-счетными органами Ленинградской области и Республики Татарстан». Бюллетень Счетной палаты Российской Федерации. 2011; 5 (161).
2. Balsamo R. Mucoactive drugs. *Eur Res Rev* 2010; 19: 127–133.
3. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 229–240.
4. Sisson J.H., Yonkers A.J., Waldman R.H. Effects of guaifenesin on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in healthy volunteers. *Chest* 1995; 107: 747–751.
5. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119–1129.
6. Sears M.R. Safety of long-acting β -agonists: are new data really required? *Chest* 2009; 136: 604–607.
7. Carpaghano G.E., Resta O., Foschino-Barbaro M.P. et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMCLys). *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 169–175.
8. Pinamonti S., Venturoli L., Leis M. et al. Antioxidant activity of carbocysteine lysine salt monohydrate. *Panminerva Med* 2001; 43: 215–220.
9. Yasuda H., Yamaya M., Sazaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells. *Eur Res J* 2006; 28: 51–58.
10. Garrison M.M., Christakis D.A., Harvey E. et al. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105: 44–50.
11. Crosbie P.A., Woodhead M.A. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Res J* 2009; 33: 171–181.
12. Fuchs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human Dnase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 10: 637–642.

13. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552—1560.
14. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 2: 209—221.
15. Khalil N., O'Connor R. Idiopathic pulmonary fibrosis: current understanding of the pathogenesis and the status of treatment. *CMAJ* 2004; 171: 2: 153—160.
16. Tirouvanziam R., Conrad C.K., Bottiglieri T. et al. High-dose oral Nacetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 4628—4633.
17. Stav D., Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136: 381—386.
18. Paterson R.L., Galley H.F., Webster N.R. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor- κ B activation, interleukin-6, interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 2574—2578.
19. Radomska-Leoniewska D.M. N-acetylcysteine inhibits IL-8 and MMP-9 release and ICAM-1 expression by bronchoalveolar cells from interstitial lung disease patients. *Pharmacol Reports* 2010; 62: 131—138.
20. Maniu A., Perde-Schrepler M., Cosgarea M. Protective effect of L-N-acetylcysteine against gentamycin ototoxicity in the organ cultures of the rat cochlea. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52: 1: 159—164.
21. Gibson K.R., Winterburn T., Barrett F. et al. Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent in patients with type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetol* 2011; 10: 43.
22. Marion A.J. Experimental Therapies in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 4: 483—492.
23. Nivano S., Niwano H., Sasaki S. et al. N-Acetylcysteine Suppresses the Progression of Ventricular Remodeling in Acute Myocarditis — Studies in an Experimental Autoimmune Myocarditis (EAM) Model. *Circul J* 2011; 75: 662—667.
24. Kelly A.M. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 4: 284—294.
25. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 2557—2562.
26. Sjodin K., Nilsson E., Hallberg A. et al. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine. *Biochem Pharm* 1989; 38: 3981—3985.
27. Witschi A., Reddy S., Stofer B. et al. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 667—669.

Поступила 01.07.11