

Мукоактивные препараты в педиатрической практике

О.И. Симонова

Болезни органов дыхания в настоящее время занимают лидирующее место в заболеваемости у детей. Течение воспалительных заболеваний органов дыхания у детей имеет свои особенности, и практически всегда они протекают с выраженной гиперсекрецией слизи, с обильной и вязкой мокротой. Поскольку кашлевой рефлекс у детей несовершенен и формируется только к 5–6 годам, весьма актуальна проблема дренажа бронхиального дерева и эффективного откашливания, а также подбора лекарственной терапии [1–4].

Мукоактивные препараты по механизму действия подразделяют на средства, которые стимулируют отхаркивание, – отхаркивающие (секретомоторные) и препараты, которые действуют на реологические свойства мокроты (вязкость и адгезию), – муколитики и мукорегуляторы [5, 6]. **Секретомоторные средства** – это препараты рефлекторного действия растительного происхождения (листья мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень алтея, солодки, истода, лист подорожника, трава фиалки, багульник) и синтетические (натрия бензоат, терпингидрат), а также препараты резорбтивного (прямого) действия растительного происхождения (плоды аниса, трава чабреца, эфирные масла эвкалипта, мяты перечной) и синтетические (йодид натрия и калия, натрия гидрокарбонат, аммония хлорид). К **муколитикам** относятся протеолитические ферменты (дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза, химотрипсин, трипсин) и неферментные препараты (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол).

Правильный выбор мукоактивного препарата порой представляет для врача непростую задачу. Большая роль в лечении состояний, сопровождающихся образованием вязкой мокроты, отводится муколитикам, так как именно эта группа препаратов способна изменять реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезию) и улучшать ее отделение из бронхов. Важно учитывать, что муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни – воспалительную реакцию, а лишь оказывают влияние на симптомы болезни [7, 8].

Ранее в качестве муколитических средств широко применяли протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин и др.), но в настоящее время эти вещества не исполь-

зуются в связи с высоким риском серьезных нежелательных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и бронхоспазм. Исключением служит фермент дорназа альфа, разработанный для больных муковисцидозом. Дорназа альфа – это рекомбинантная человеческая ДНКаза, которая расщепляет внеклеточную ДНК в гнойной мокроте, нормализует ее вязкоэластические свойства и улучшает мукоцилиарный клиренс [9]. Современные технологии позволяют практически исключить нежелательные эффекты, связанные с применением этого фермента в виде ингаляций через небулайзер, – их частота составляет не более 3%.

В педиатрической практике особенно важно свойство муколитиков, которое отличает их от отхаркивающих средств (таких как алтей, термопсис, ипекакуана и др.), – они не вызывают увеличения объема мокроты и не стимулируют рвотный рефлекс. У детей, особенно младшего возраста, использование средств, увеличивающих объем мокроты, опасно из-за риска синдрома “заболачивания” легких, застоя мокроты, реинфицирования дыхательных путей и даже аспирации [10]. Именно на этой почве рождаются мифы о том, что муколитики (например, N-ацетилцистеин) способны приводить к “заболачиванию” легких. Это не так: при применении в рекомендованных дозах и с соблюдением правил дыхательной гимнастики и дренажа бронхиального дерева эти препараты оказывают хороший муколитический и дренажный эффект.

Самым ярким представителем лекарств с прямым муколитическим действием является **Флуимуцил (N-ацетилцистеин)** – препарат, разработанный фармацевтической компанией “Замбон” (Италия) и положивший начало всему классу муколитиков. Действующим началом этого лекарственного средства является N-ацетиловый дериват натуральной аминокислоты L-цистеина. Флуимуцил обладает неоспоримыми преимуществами оригинального лекарственного препарата и используется в клинической практике уже более 30 лет. Муколитическая активность Флуимуцила доказана многочисленными исследованиями, к тому же Флуимуцил имеет еще два важных свойства: антиоксидантное и противовоспалительное [11].

Прямой муколитический эффект Флуимуцила связан с воздействием L-цистеина на структуры гликопротеинов, входящих в состав секреторируемой бокаловидными клетками слизи. N-ацетилцистеин расщепляет внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты и уменьшает их поляризацию. В ре-

Ольга Игоревна Симонова – профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН.

зультате гель-слой бронхиального секрета становится более жидким, уменьшается его адгезивность и облегчается выведение мокроты. В отношении гнойной мокроты Флуимуцил также сохраняет свою активность.

Антимикробное действие препарата основано на том, что цистеин тормозит адгезию бактерий на эпителиальных клетках и уменьшает их способность колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Важным свойством Флуимуцила служит его активность в отношении биопленок бактерий: он способен не только противостоять их формированию, но и разрушать их [12]. Возможно, действие N-ацетилцистеина на биопленки бактерий связано не только с нарушением адгезии микроорганизмов к слизистой оболочке дыхательных путей, но и с разрушением внеклеточных полисахаридов биопленок. Данное свойство Флуимуцила доказано в отношении ряда микроорганизмов, которые наиболее часто играют ведущую роль в этиологии воспаления в респираторном тракте: *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, *S. ruogenes*. Исследования активности Флуимуцила в отношении инфекции *P. aeruginosa*, которая имеет ведущее значение для прогноза у больных муковисцидозом, бронхоэктазией и другими хроническими бронхолегочными процессами, в настоящее время продолжают.

Противовоспалительное действие Флуимуцила включает снижение активности нейтрофильной эластазы в крови и в бронхиальном секрете, что предотвращает разрушение легочного эластина, обусловленное воспалением в бронхиальном дереве, и препятствует склерозированию легочной ткани. N-ацетилцистеин также предохраняет α_1 -антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия гипохлорита – окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Кроме того, Флуимуцил обеспечивает противовоспалительный эффект за счет подавления образования свободных радикалов и активных форм кислорода, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани.

Антиоксидантное действие N-ацетилцистеина связано с несколькими механизмами [1, 7, 13]:

1) прямым антиоксидантным действием в отношении экзогенных окислителей – токсических дымов, табачного дыма и прочих поллютантов;

2) непрямым антиоксидантным эффектом за счет стимуляции синтеза в печени глутатиона – основного фактора антиоксидантной защиты организма от воздействия эндогенных окислителей (метаболитов арахидоновой кислоты, продуктов фагоцитов, токсических эффектов лекарств и др.);

3) снижением продукции свободных радикалов и восстановлением баланса между окислителями и антиокислителями.

Антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина обуславливают его дополнительные преимущества в терапии воспалительных процессов в дыхательных путях.

N-ацетилцистеин оказывает и **антиоксидантное действие**, нейтрализует токсины. Неспецифическую антиок-

сическую активность N-ацетилцистеина, направленную на нейтрализацию свободнорадикальных групп, обнаружили в 1989 г. O. Augoma et al. [14]. Токсины, вырабатываемые рядом патогенных микроорганизмов, нарушают кислотно-щелочное равновесие в тканях и провоцируют оксидативный стресс, приводящий к снижению содержания в тканях тиоловых групп. Поставляя тиоловые группы, N-ацетилцистеин препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие, тесно связанное с антиоксидантным эффектом препарата. Сейчас N-ацетилцистеин рассматривается как одно из самых распространенных и универсальных антиоксидантных средств. Тиоловые группы N-ацетилцистеина позволяют обезвреживать альдегиды, фенолы, акролеин (токсин, содержащийся в сигаретном дыме). Существует целый ряд исследований, подтверждающих высокую антиоксидантную эффективность N-ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, токсинами бледной поганки, кадмием, ртутью и парацетамолом [10, 13].

N-ацетилцистеин имеет благоприятный фармакокинетический профиль. При пероральном приеме он хорошо абсорбируется, превращаясь в печени в цистеин. Проникая в межклеточное пространство, препарат распределяется в легких, бронхиальном секрете, печени, почках. Максимальная концентрация N-ацетилцистеина в плазме крови достигается через 1–3 ч после приема внутрь. Выводится препарат почками в виде неактивных метаболитов, а незначительная часть – через кишечник в неизменном виде.

Флуимуцил представлен в нескольких **лекарственных формах**, что делает его удобным для применения:

- Флуимуцил, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (200 мг в 1 пакетике). Гранулы растворяют в небольшом количестве воды (1/3 стакана), что удобно для детей. Детям с 2 до 6 лет Флуимуцил назначают по 200 мг 2 раза в день, детям старше 6 лет и взрослым – по 200 мг 2–3 раза в день;
- Флуимуцил, таблетки для приготовления шипучего напитка по 600 мг (назначают подросткам и взрослым 1 раз в день, растворяя в 1/3 стакана воды);
- Флуимуцил, раствор для инъекций и ингаляций (300 мг в ампуле);
- Флуимуцил-антибиотик ИТ (флаконы с порошком и растворитель) для внутримышечных инъекций, ингаляций и местного применения содержит N-ацетилцистеин и антибиотик тиамфеникол. Тиамфеникол обладает широким спектром антибактериального действия и эффективен в отношении бактерий, которые часто вызывают инфекции дыхательных путей (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia pneumoniae* и др.). В виде ингаляций Флуимуцил-антибиотик ИТ назначают 1–2 раза в сутки, взрослым – по 250 мг, детям – по 125 мг.

У взрослых Флуимуцил успешно применяется при острой респираторной патологии, хронической обструктивной

болезни легких, облитерирующем бронхолите, респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе и других заболеваниях. Сравнительно новая область применения N-ацетилцистеина – идиопатический легочный фиброз, что связано с его антифибротической активностью [1, 10, 13].

В педиатрии Флуимуцил получил самое широкое применение. К числу показаний относятся острые респираторные вирусные инфекции, ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии любой этиологии, протекающие с образованием трудноотделяемой, густой, вязкой мокроты; ателектазы легких бронхогенной природы (при обтурации приводящего бронха организовавшимся секретом применение N-ацетилцистеина может быть альтернативой бронхоскопическому лечению); затяжные, длительно не разрешающиеся процессы с дискриическим вариантом нарушения бронхиальной проходимости; обструктивные заболевания легких (включая бронхиальную астму) в тех случаях, когда обструкция поддерживается нарушением секреции и/или мукоцилиарного транспорта; хронические бронхолегочные процессы в фазе обострения и ремиссии (с целью профилактики обострения и ограничения прогрессирования фиброзных изменений в легочной паренхиме); бронхолиты (для восстановления проходимости мелких дыхательных путей, профилактики вторичного инфицирования и облитерации); вторичные бронхиты, развившиеся на фоне аномалий и генетически обусловленных заболеваний бронхолегочной системы (муковисцидоза, первичных иммунодефицитов и др.) [1, 3, 15].

Как показывает длительный опыт использования Флуимуцила, препарат безопасен, нетоксичен и хорошо переносится при длительном приеме. При сочетанном применении с пероральными антибиотиками следует соблюдать интервал в 1–2 ч между приемом антибиотика и Флуимуцила, чтобы исключить возможное взаимодействие с тиоловой группой и изменение действия антибиотика [11]. К сожалению, это правило часто нарушается пациентами, что приводит к снижению эффективности терапии.

Противопоказания к применению Флуимуцила включают гиперчувствительность, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, кровохарканье и легочное кровотечение, заболевания печени, почек, надпочечников, беременность. Раствор Флуимуцила не должен контактировать с резиновыми и металлическими поверхностями – в этом случае разрушается молекула N-ацетилцистеина.

Как показывает многолетний опыт нашей клиники, при использовании Флуимуцила в комплексном лечении хронических бронхитов различной этиологии, практически всегда протекающих с явлениями выраженного мукостаза и дискринии (особенно при муковисцидозе, синдроме Зиверта–Картагенера и первичной цилиарной дискинезии), эффективность лечения повышается, а сроки госпитализа-

ции сокращаются [15]. Флуимуцил имеет отличные органолептические свойства и хорошо переносится пациентами, а разнообразие лекарственных форм позволяет широко применять препарат при различных заболеваниях органов дыхания у детей разного возраста.

Одна из частых ошибок, допускаемых на практике, – одновременное назначение Флуимуцила и противокашлевых препаратов (особенно центрального действия). Это недопустимо, так как при этом возникают противоположные эффекты: с одной стороны – разжижение мокроты и стимуляция ее откашливания, а с другой – подавление кашлевого рефлекса. Важно также помнить о режиме приема муколитических препаратов: муколитики следует использовать до 18 ч, когда пациент подвижен, поскольку при активном движении происходит естественный дренаж бронхиального дерева. Если принять муколитик перед сном, то ночью пациента будут беспокоить кашель и отделение мокроты, ухудшится сон и самочувствие [16].

При назначении муколитических препаратов необходимо обеспечить эффективный дренаж бронхиального дерева с помощью кинезитерапии, иначе мукостаз будет нарастать. Нужно показать пациенту дыхательные упражнения, научить правильно откашливать мокроту, мотивировать к приему препарата и выполнению дренажных упражнений [16]. Если ребенок маленький, необходимо объяснить родителям, как нужно заниматься кинезитерапией в течение дня, применять различные дыхательные упражнения и подвижные игры. Только в комплексе эти мероприятия обеспечивают эффективный дренаж бронхиального дерева и быстрое выздоровление.

Список литературы

1. Сорока Н.Д. // *Вопр. совр. педиатр.* 2008. Т. 7. № 4. С. 111.
2. Клячкина И.Л. // *Consilium medicum.* 2008. Т. 10. № 3. С. 124.
3. Зайцева О.В. // *Практика педиатра.* 2007, октябрь. С. 36.
4. *Бронхиты у детей: Пособие для врачей / Под ред. В.К. Таточенко. М., 2004.*
5. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. *Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей: Руководство для врачей. М., 1996.*
6. *Практическая пульмонология детского возраста: Справочник / Под ред. В.К. Таточенко. М., 2000. С. 26–29, 57–62, 183–192.*
7. Kirszyk M., Kupa P. // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2002. V. 12. № 69. P. 248.
8. Симонова О.И. // *Вопр. совр. педиатр.* 2004. Т. 3. № 6. С. 68.
9. Симонова О.И. // *Педиатр. фармакол.* 2008. Т. 5. № 2. С. 26.
10. Беседина М.В. // *Практика педиатра.* 2007. № 5. С. 64.
11. *Флуимуцил: Монография.* Брессо (Милан), 2009.
12. Вознесенский Н.А. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008. № 3. С. 43.
13. Авдеев С.Н. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2008. № 1. С. 29.
14. Aruoma O.I. et al. // *Free Radic. Biol. Med.* 1989. V. 6. № 6. P. 593.
15. Геппе Н.А. и др. // *Consilium medicum. Педиатрия. Прилож.* 2007. № 2. С. 43.
16. Хрущев С.В., Симонова О.И. *Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. М., 2006.* ●