

И.В. Давыдова, Т.В. Турти, В.В. Алтунин

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

Муколитическая терапия у детей раннего возраста

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделом новых технологий изучения особенностей развития ребенка и амбулаторного контроля за состоянием здоровья НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-01-67, e-mail: davydova@nczd.ru

Статья поступила: 02.04.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

При назначении муколитической терапии для лечения бронхолегочных заболеваний в раннем детском возрасте необходимо учитывать не только особенности респираторного тракта ребенка первых лет жизни, но и возможности муколитических препаратов. Собственные данные об эффективности и безопасности применения муколитиков у детей первых двух лет жизни представлены на примере ацетилцистеина.

Ключевые слова: часто болеющие дети, острые респираторные инфекции, мукоцилиарный клиренс, бронхообструктивный синдром, острый бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхолегочная дисплазия, ацетилцистеин, функция внешнего дыхания.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 90–93)

Одним из наиболее частых и постоянных симптомов острых респираторных инфекций в детском возрасте является кашель. Хорошо известно, что в норме каждый ребенок откашливается несколько раз в течение суток. В таком случае кашель является физиологическим механизмом, направленным на очищение респираторного тракта от скоплений слизи и инородных микрочастиц, попадающих в организм при дыхании (вредные примеси в воздухе, пыль, табачный дым). В случае развития инфекционно-воспалительного процесса бронхолегочной системы отмечается изменение характера кашля (увеличение его частоты, интенсивности и продолжительности), а также нарушение способности к откашливанию мокроты. Как правило, в начале острых респираторных инфекций отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты.

На фоне нарушения мукоцилиарного клиренса при воспалении слизистой оболочки дыхательных путей кашель приобретает характер защитной реакции, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Основной задачей врача в этой ситуации является создание условий для эффективного откашливания. Неэффективность кашля может быть обусловлена большой вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости и другими

причинами [1, 2]. 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-гнояному и гнойному. В вязкой среде работа ресничек эпителия бронхов затрудняется, нарушается эвакуация мокроты, кашель становится малоэффективным. Если в норме скорость 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% (рис. 1). 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 бронхолегочного воспаления на фоне присоединения инфекции и снижения содержания секреторного иммуноглобулина А [2–4].

Особенно актуальна проблема дренажной функции бронхов для пациентов раннего возраста, имеющих анатомо-физиологические и функциональные особенности респираторного тракта. Известно, что бронхолегочная патология является одной из самых распространенных в этой возрастной группе. До 2/3 заболеваний в раннем детском возрасте приходится на острые респи-

I.V. Davydova, T.V. Turti, V.V. Altunin

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Mucolytic Therapy in Infants

When prescribing mucolytic therapy for bronchopulmonary diseases to infants, it is necessary to consider not only peculiarities of a small child's respiratory tract, but also action of mucolytic drugs. The authors exemplify their data on efficacy and safety of the use of mucolytics in children under 2 years of age with acetylcysteine.

Key words: frequently ill children, acute respiratory infections, mucociliary clearance, bronchoobstructive syndrome, acute bronchitis, recurrent bronchitis, bronchopulmonary dysplasia, acetylcysteine, external respiration function.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 90–93)

раторные инфекции. У часто болеющих детей отмечается от 4 до 12 эпизодов респираторных инфекций в год. В 30% случаев острые респираторные вирусные инфекции осложняются бактериальной суперинфекцией, что приводит к развитию воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и респираторного тракта [5, 6].

Такие анатомо-физиологические особенности раннего детского возраста, как богатая васкуляризация слизистых оболочек, приводящая к быстрому воспалительному отеку, и узость дыхательных путей, способствуют быстрому развитию заболевания. Кроме того, у детей, рожденных преждевременно и имеющих неврологические нарушения, в первые месяцы жизни кашлевой рефлекс может отсутствовать или быть слабо выраженным, что также затрудняет дренажную функцию бронхов и может приводить к застою мокроты. Клинико-функциональные нарушения бронхиальной проходимости у недоношенных детей первого полугодия жизни и детей с бронхолегочной дисплазией на первом году жизни были подтверждены результатами собственных многолетних исследований [7–9]. У данного контингента больных 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 [2, 10].

Выделяют 4 группы препаратов, которые можно назначить ребенку с неэффективным откашливанием [10]:

- муколитические препараты, разжижающие мокроту (муколитики прямого типа действия, мукокинетики, мукорегуляторы);
- отхаркивающие средства, стимулирующие процессы выведения мокроты из респираторного тракта (в основном растительного происхождения);
- комбинированные препараты;
- препараты, угнетающие кашлевой рефлекс (противокашлевые препараты центрального и периферического действия).

Необходимо акцентировать внимание на том факте, что в подавляющем большинстве случаев лечение кашля не должно сводиться к его подавлению. Показанием для назначения противокашлевых препаратов может служить либо сухой мучительный кашель, приводящий к серьезным нарушениям сна, физическому и психологическому дискомфорту, истощению организма; либо подготовка ребенка к бронхологическим исследованиям. Во всех остальных случаях противокашлевые средства противопоказаны, а при наличии большого количества мокроты в просвете бронхов даже вредны, так как могут приводить к возникновению «синдрома заболочивания» при отсутствии эффективного откашливания [1, 2, 10].

Обеспечить 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 (см. рис. 1). Мукорегуляторный эффект достигается уменьшением гиперсекреции слизи за счет воздействия на слизеобразующие железы респираторного тракта [3].

Муколитические препараты широко используются в педиатрии при лечении воспалительных заболеваний респираторной системы. Показаниями к назначению

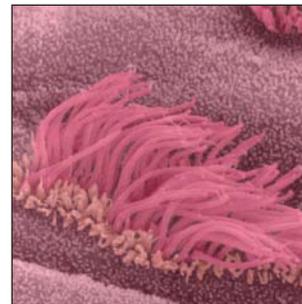
муколитической терапии могут быть воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и придаточных пазух носа (риниты, синуситы, ларинготрахеиты). В комплексной терапии острых и хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей муколитические препараты занимают важное место наряду с антибиотиками 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. Муколитическое средство назначается чаще всего как компонент комплексной терапии воспалительного заболевания респираторного тракта и хорошо сочетается с любыми препаратами, кроме подавляющих кашлевого рефлекса. При одновременном назначении перорального антибиотика желательно соблюдать 2-часовой интервал между его приемом и приемом муколитика [10].

Изучение возможности применения муколитиков у детей раннего возраста проводилось нами на примере ацетилцистеина. Известно, что данное соединение является производным аминокислоты цистеина и используется в клинической медицине с 1960-х годов. Оно оказывает прямое муколитическое действие, вызывая снижение вязкости мокроты за счет деполимеризации при разрыве дисульфидных связей протеогликанов бронхиального секрета. На фоне уменьшения вязкости и адгезивности мокроты происходит повышение мукоцилиарного клиренса, то есть дополнительно препараты этой группы оказывают отчетливое мукокинетическое действие. Важными свойствами данной группы препаратов также являются антиоксидантные, антитоксические и противовоспалительные.

Ацетилцистеин (АЦЦ) — широко используемый препарат в терапии респираторных заболеваний у детей первых лет жизни. Препарат обладает уникальной комбинацией эффектов воздействия на патологический процесс при воспалении слизистой оболочки бронхов. Помимо основного муколитического эффекта уже упоминалась антиоксидантная активность ацетилцистеина, 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 [11–13]. Тот же механизм задействован в протективном эффекте в отношении агрессивных воздействий окружающей среды: городского смога, токсического и табачного дыма и др. [14, 15]. 35-летний опыт применения ацетилцистеина в клинической практике доказал его большие терапевтические возможности.

Ацетилцистеин обладает выраженной антиоксидантной активностью при отравлении различными неорганическими и органическими соединениями, включая парацетамол и циклофосфамид. Ряд зарубежных исследователей приводит данные об иммуномодулирующих и антимуtagenных свойствах ацетилцистеина, а также о его противоопухолевой активности [16, 17]. Важным свойством препарата

Рис. 1. Реснички бронхиального эпителия (электронная микроскопия)
Copyright 1999 J.L. Carson



также является его способность стимулировать фагоцитоз [17, 18]. Все перечисленные свойства ацетилцистеина, воздействуя на различные звенья патогенеза, обеспечивают высокую эффективность препарата в отношении восстановительного процесса бронхолегочной системы.

АЦЦ может назначаться детям всех возрастных групп, в том числе новорожденным с 10-го дня жизни. Наличие удобных для применения лекарственных форм делает препарат незаменимым в терапии пациентов раннего возраста. Гранулы для приготовления сиропа с апельсиновым вкусом предназначены для детей младшей возрастной группы (детям до 2 лет по 100–150 мг в день в 2–3 приема, от 2 до 5 лет — по 200–300 мг в день в 2–3 приема) [19]. Курс лечения при острых заболеваниях составляет 5–7 дней. При хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой мокротой, преимущественно слизистогнойного характера, показано длительное применение ацетилцистеина. Эффективность и безопасность длительных (3–6 мес) курсов муколитической терапии ацетилцистеином в дозах, существенно превышающих средние терапевтические, подтверждены результатами экспериментальных и клинических исследований у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [14, 18, 20]. Данные о последствиях длительного применения препарата в педиатрической практике на сегодняшний день практически отсутствуют.

Безопасность и хорошая переносимость ацетилцистеина у детей старше 2 лет доказаны рядом клинических исследований в нашей стране и за рубежом и многолетним применением препарата для лечения острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы [4, 10, 21]. Сведения о применении препарата у детей более раннего возраста малочисленны и противоречивы. Так, по данным последнего обзора The Cochrane Collaboration, включавшего 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 такого симптома, как кашель, на 63% на 6–7-й день от начала лечения [22]. Выводы по возрастной группе до 2 лет жизни в обзоре не приведены, хотя в некоторых случаях отмечено парадоксальное усиление бронхореи (в публикациях данные эпизоды не зарегистрированы). Интересно, что объяснения данного явления заключались не только в гиперпродукции слизи при невозможности адекватного оттока, ограниченного малым диаметром бронхов, но и эффектом дозы. По расчетам специалистов, на сегодняшний момент доза, рекомендуемая грудным детям, в 3 раза превышает дозу для детей старшего возраста (45 мг/кг в сут против 16 мг/кг в сут) [22]. Для ацетилцистеина до настоящего времени изучение эффекта дозы в разных возрастных группах не проведено.

Данные о безопасности и эффективности применения ацетилцистеина у детей до 2 лет, страдающих хронической бронхолегочной патологией, в доступной нам литературе найдены не были. В то же время каждому педиатру приходилось неоднократно назначать этот препарат детям раннего возраста. По данным французских педиатров, производные ацетилцистеина являются одними из наиболее часто назначаемых лекарств для детей младше 2 лет [23]; в Испании муколитики являются второй по степени распространенности фармакологической группой лекарственных средств, назначаемых детям до 2 лет [24]. Налицо ситуация, когда международный клинический опыт не подкреплён достоверными

результатами об эффективности и безопасности препарата, основанными на рандомизированных клинических испытаниях ацетилцистеина в данной возрастной подгруппе. При этом существенный интерес представляет информация о результатах применения данного препарата как у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), острыми бронхитами, бронхиолитами и пневмониями, так и у детей с хронической бронхолегочной патологией. Необходимость повторной оценки соотношения пользы и рисков применения муколитических препаратов — производных ацетилцистеина — учреждениями фармакологического контроля тех стран, где они зарегистрированы, в особенности для детей младше 2 лет, подчеркнута в вышеупомянутом обзоре [22]. В Российской Федерации применение ацетилцистеина у детей до 2-летнего возраста разрешено только по назначению врача в дозе не более 150 мг в сут [19].

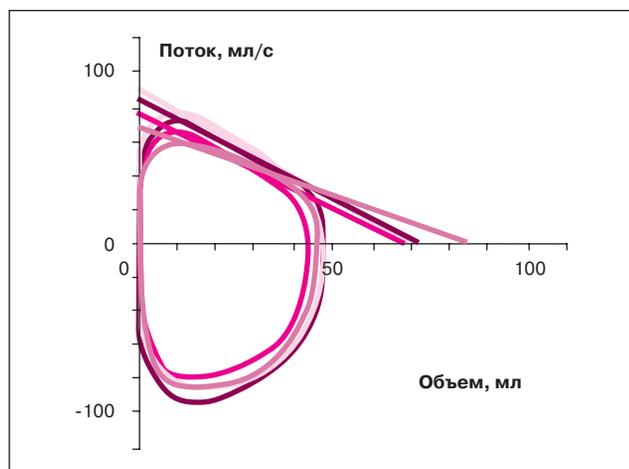
Внедрение в широкую медицинскую практику в современных условиях высокотехнологичных методов исследования функции внешнего дыхания дает нам возможность объективной оценки бронхообструктивного синдрома, а также его коррекции, в том числе с помощью муколитической терапии. Существенную роль в оценке дренажной функции бронхов играет флоуметрия спокойного дыхания — новый метод исследования скоростных показателей объема и потока воздуха при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей раннего возраста в состоянии естественного сна. Параллельно с флоуметрией проводится пульсоксиметрия. Количественные показатели этих параметров позволяют объективно оценить проходимость воздухоносных путей и выявить признаки обтурации просвета трахеи и бронхов мокротой. В качестве примера 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 (БЛД) при обострении заболевания на фоне ОРВИ, на которой помимо небольшого нарушения проходимости периферических бронхов зарегистрированы признаки экспираторной обструкции дыхания на уровне верхних дыхательных путей (рис. 3).

Клиническое исследование применения препарата АЦЦ в качестве муколитика у 30 детей в возрасте от 4 мес до 1 года 10 мес с острыми и рецидивирующими бронхитами ($n = 15$) и обострением БЛД ($n = 15$) продемонстрировало его эффективность и безопасность [25].

Проведение флоуметрии спокойного дыхания у 10 детей данной группы с острыми и рецидивирующими бронхитами, а также с обострением БЛД не выявило возникновения так называемого синдрома заболачивания у пациентов через 4 ч после приема разовой дозы ацетилцистеина (гранулы для приготовления сиропа), подтверждавшееся отсутствием снижения объемных функциональных показателей. Уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию на фоне применения препарата свидетельствовали об улучшении дренажной функции бронхов у пациентов исследуемой группы [25].

Таким образом, эффективность и безопасность применения ацетилцистеина в педиатрической практике для лечения больных с острой и хронической бронхолегочной патологией подтверждена многолетним клиническим опытом и многочисленными исследованиями, проводимыми в мире, и не вызывает сомнений. Уникальные свойства ацетилцистеина, сочетающего в себе муколитический, мукокинетический, антиоксидантный, анти-токсический и противовоспалительный эффекты, делают

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

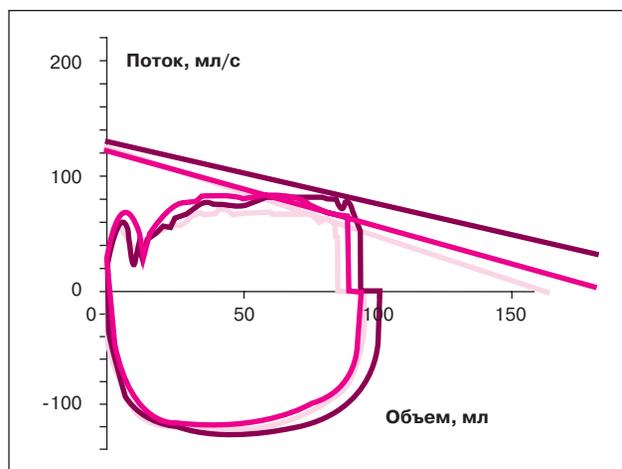


его незаменимым в комплексном лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта. Очевидно, что для полноценного использования препарата крайне необходимым является проведение мультицентровых рандомизированных пострегистрационных клинических испытаний ацетилцистеина у детей раннего возраста. Не вызывает сомнений и необходимость уточнения дозы препарата и оценка безопасности длительной терапии ацетилцистеином для этой категории больных. Возможность объективного контроля функции внешнего дыхания в состоянии естественного сна у детей раннего

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жаркова Н.Е. Кашель: причины, диагностика, лечение. *Русский медицинский журнал*. 2006; 6: 1171–1174.
2. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*. 2008; 10 (3): 124–128.
3. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Торшхоева Р.М., Вишнева Е.А., Левина Ю.Г. Иммунокоррекция в комплексной терапии часто болеющих детей. *Практика педиатра*. 2011; декабрь: 5–9.
4. Намазова-Баранова Л.С., Нисевич Л.Л., Волков К.С., Важнова И.М. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2008. 5 (3): 64–71.
5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. Медико-социальные проблемы современного сиротства. Москва: *Союз педиатров России*. 2009. С. 62–71.
6. Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Ботвиньева В.В., Таги-заде Т.Г., Таранушенко Т.Е. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. *Педиатрическая фармакология*. 2006; 3 (1): 13–17.
7. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Лукина О.Ф. и др. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни. *Педиатрическая фармакология*. 2008; 5 (6): 42–44.
8. Давыдова И.В., Яцык Г.В., Тресорукова О.Ф. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 6: 10–13.
9. Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Давыдова И.В. и др. Флуометрия спокойного дыхания у детей первого года жизни. Методические рекомендации. Москва: *Педиатр*. 2012. 31 с.
10. Волков К.С., Нисевич Л.Л., Намазова-Баранова Л.С., Филянская Е.Г., Алексеева А.А., Баранник В.А. Кашель у детей: особенности диагностики и подходы к терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 112–116.
11. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы. *Фарматека*. 2007; 17: 30–36.
12. Аруома О.Л., Halliwell В., Hoey В.М. 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.

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



возраста, появившаяся на современном этапе, должна позволить получить достоверные данные эффективности дренажной функции бронхов в этой возрастной группе. Проведение подобных исследований могло бы способствовать более широкому применению муколитиков, в том числе ацетилцистеина, в педиатрической практике. Возможность применения в терапии бронхолегочных заболеваний у детей первых двух лет жизни таких современных лекарственных форм, как АЦЦ гранулы для приготовления сиропа, способствует улучшению состояния маленьких пациентов и ускорению выздоровления.

13. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R. M. et al. N-acetylcysteine. The experimental background. *J Cell Biochem*. 1995; 22: 33–41.
14. Droge W. Cystein and Glutathione Deficiency in AIDS Patients. *Pharmacology*. 1993; 46: 61–65.
15. 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.
16. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alt Medical Review*. 1998; 24 (2): 114–127.
17. Остроумова М.Н., Коваленко Н.Г., Берштейн Л.М. Возможность использования N-ацетилцистеина в профилактике рака. *Экспериментальная онкология*. 1999; 16: 96–101.
18. 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.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата АЦЦ (N-ацетил-L-цистеин). Производитель «Гексал АГ».
20. 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.
21. Stey C., Steuer 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.
22. Duijvestijn Y.C.M., Mourdi N., Smuchny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and low respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 9: 1–22.
23. 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.
24. 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.
25. Давыдова И.В., Турти Т.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (2): 67–73.