

# АЦЦ®: ефективність і додаткові переваги

**Ефективна терапія гострих і хронічних захворювань респіраторного тракту – це актуальна задача. Особливо в педіатричній практиці, з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей дихальних шляхів в дитячому віці, обумовлюють підвищений ризик затяжного і ускладненого перебігу. Одним із препаратів, які можуть в цьому допомогти, є ацетилцистеїн. Препарат включений в перелік життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ. За півстоліття свого застосування він показав високу ефективність, а дослідження останніх років виявили його додаткові переваги.**

Доля гострих респіраторних захворювань в структурі всіх інфекційних захворювань в осінньо-зимній період може досягати 95%. Основним симптомом гострого респіраторного захворювання (ОРЗ) – кашель, асоційований з запаленням слизових оболонок дихальних шляхів і зміною реологічних властивостей бронхіального секрету – він стає більш в'язким і щільним, підвищується його адгезивна здатність. На цьому фоні порушується циліарний транспорт і розвивається мукостаз, являючийся патогенетичною основою кашлю в даній ситуації і потребує застосування засобів для покращення відділення мокроты, до яких відносяться відхаркувальні і муколітичні препарати.

## Муколітична терапія

Секретолітична або муколітична терапія направлена на розрив в'язкої фракції мокроты, полегшення її транспорту і відкашлювання. В подавляючому більшості випадків є найбільш прийнятним.

Відхаркувальні засоби, в порівнянні з секретолітиками, полегшують відходження мокроты за рахунок підвищеної продукції бронхіального секрету, що може стати причиною феномену «заболювання легких» у маленьких дітей. Це стан, коли мокрота скапливається в дихальних шляхах, порушуючи дренажну функцію легких і значно підвищуючи ризик реінфекції. Причиною тому недостатньо добре розвинутий кашльовий рефлекс і анатомічні особливості дітей раннього віку: більш короткі і вузькі дихальні

шляхи, а також менший обсяг дихальної мускулатури.

«Заболювання легких» може розвинути і на фоні застосування муколітичних препаратів, але це рідко і тільки в разі їх комбінації з протикашлевими засобами, при неправильній дозуванні і пренебреженні правилами кінезіотерапії (відкашлювання мокроты, дихальна гімнастика, дренажний масаж).

Сучасні муколітичні препарати можна розділити на 3 групи:

- протеолітичні ферменти (більшість з них призводить до серйозних побічних явищ і застосовується тільки при муковісцидозі);
- похідні віциніну (амброксол, бромгексин);
- похідні цистеїну (ацетилцистеїн, карбоцистеїн).

Найбільш широко як в терапевтичній, так і в педіатричній практиці застосовується препарат ацетилцистеїну – АЦЦ®. Його востребованість обумовлена не тільки великою кількістю клінічних досліджень, що підтверджують ефективність, але й різноманітністю форм випуску для дітей і дорослих. АЦЦ® викликає пряме розриваюче дію на мокроту, а не опосередковане через бокаловіди клітини. Розрив мокроты відбувається в один етап, тому ефект настає швидко [1].

## Механізм дії АЦЦ®

Глікопротеїни мокроты пов'язані між собою дисульфідними «мостиками», які забезпечують її в'язкість і стабільність, перешкоджаючи

легкому відходженню. Свободні сульфгідрильні SH-групи (тиольні) в складі АЦЦ® легко віддають атом водню при контакті з біологічними рідинками і розривають ці «мостики», утворюючи дисульфідні N-ацетилцистеїну з меншою молекулярною масою. Таким чином, змінюється рН мокроты і її осмоларність (рис. 1). Віддаючи атом водню і перетворюючись в біполярно заряджену молекулу, тиольні групи також зв'язують свободні радикали і інші молекули, що обумовлює їх додаткове антиоксидантне дію.

Крім цього ацетилцистеїн інгібує колонізацію і адгезію бактерій до слизової оболонки респіраторного тракту.

Таким чином, швидке дію АЦЦ® при ОРЗ обумовлено прямим муколітичним, протизапальним і антиоксидантним дією.

Оновлений систематичний Кокранівський огляд (2013) продемонстрував високу ефективність ацетилцистеїну, його швидке дію і хорошу переносимість у дітей старші 2 років. В огляд було включено 20 досліджень з загальною кількістю учасників 1080 в віці до 13 років.

Також ацетилцистеїн добре себе зарекомендував у хворих ХОЗЛ при тривалому лікуванні – метааналіз, що включив 13 досліджень з 1976 по 2014 рік, показав його високу ефективність.

## Прямий муколітичний і мукорегуляторний ефекти АЦЦ®

Крім прямого муколітичного дії, ацетилцистеїн стимулює активність бокаловидних клітин

і інгібує полімеризацію мукопротеїнів, тим самим додатково знижуючи в'язкість мокроты. Важливо відзначити, що пряме секретолітичне дію обумовлює вплив на будь-яку мокроту, в тому числі і гнійну, що не характерно для інших муколітиків.

Також ацетилцистеїн сприяє реорганізації клітин Клара і збереженню реології бронхіального секрету.

## Пневмопротекція АЦЦ® – антиоксидантна захиста

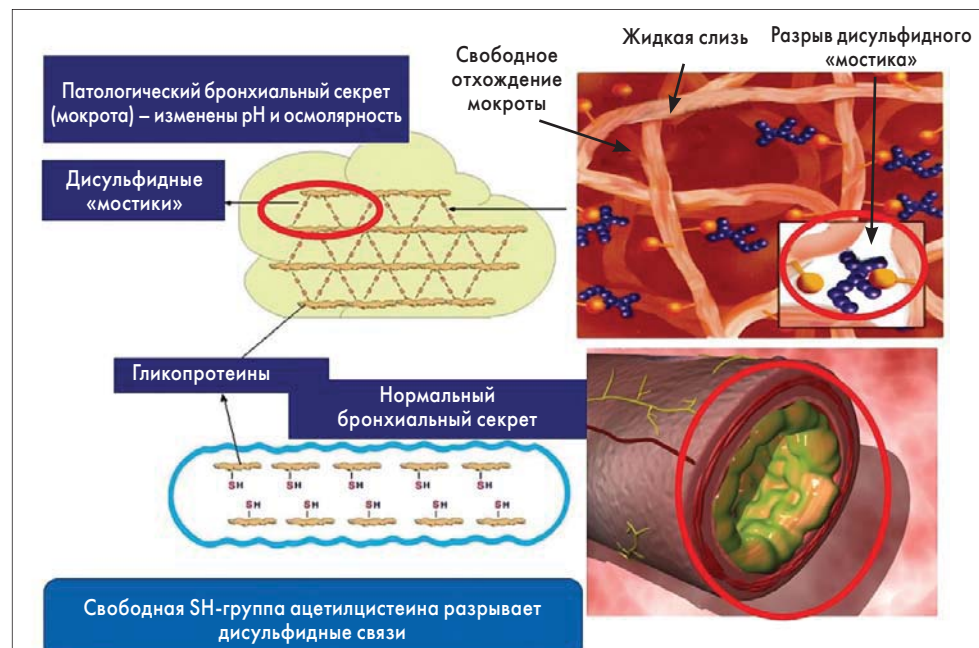
Легочна тканина – одна з найбільш уразливих для окислювального стресу, особливо у курців і жителів екологічно неблагополучних регіонів. АЦЦ®, будучи донором тиолових груп, інактивує активні форми кисню, нейтралізуючи їх пошкоджувальний вплив. Додатково ацетилцистеїн викликає і непрямий антиоксидантний вплив, являючись предшественником глутатіону – важливого представника антиоксидантної системи.

## Вплив АЦЦ® на бактеріальні плівки і «синергія» з антибіотиками

Ацетилцистеїн – це добре вивчений препарат по його впливу на бактеріальні плівки. Молекула ацетилцистеїну має дуже маленькі розміри, завдяки чому легко проникає через біомембрани і бар'єри, порушуючи функціонування адгезивних протеїнів бактерій [1], і перешкоджає їх колонізації на слизовій легкого [2]. Тому рекомендується застосування АЦЦ® з перших днів захворювання – це знижує ймовірність адгезії бактерій, скорочуючи тривалість ОРЗ.

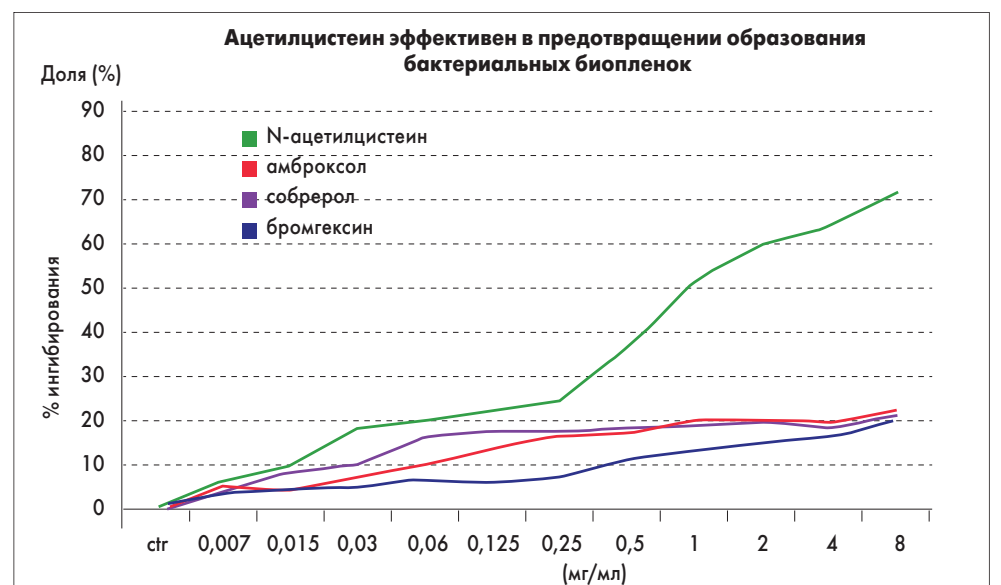
Ацетилцистеїн угнітає розвиток навіть зрілих біопленок грамнегативних і грампозитивних бактерій, а також грибів роду *Candida* за рахунок декількох механізмів:

- інгібування генів-регуляторів формування плінок і синтезу факторів їх вирулентності;



\* Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей, РМЖ, 2009.

Рис. 1. Прямое муколитическое действие АЦЦ®



\* На рисунке указаны МНН действующих веществ.

Рис. 2. Воздействие различных мукоактивных препаратов на образование биопленок

- усиление фагоцитоза (синтез  $H_2O_2$ );
- уменьшение продукции экстрацеллюлярного матрикса.

В одном из исследований было показано, что способность ацетилцистеина уменьшать жизнеспособность биопленок золотистого стафилококка в сравнении с амброксолом и бромгексином выше в 5-6 раз (63%) (рис. 2) [3].

Ацетилцистеин проявляет активность в отношении *P. aeruginosa* [4] и *H. pylori* [5], полностью разрушая их биопленки в концентрации 10 мг/мл [6]. В сочетании с левофлоксацином ацетилцистеин разрушает биопленки MRSA и *Klebsiella pneumoniae* [7]. В комбинации с линезолидом — биопленки *S. Epidermidis* [8] и *S. aureus* [9].

Важно помнить, что назначение антибактериальной терапии значительно усугубляет мукостаз, развившийся на фоне воспаления — вязкость мокроты повышается за счет лизиса микробных тел, поэтому при необходимости антибиотикотерапии на фоне ОРЗ применение муколитиков прямого действия обязательно. АЦЦ®, в свою очередь, при таком сочетанном использовании повышает эффективность антибактериальной терапии за счет разрушения биопленок и проникновения антибиотика непосредственно в очаг воспаления. Благодаря этой особенности снижается продолжительность заболевания и его выраженность — на 33% [10], уменьшается риск развития бактериально-ассоциированных риносинуситов и отитов.

#### Ацетилцистеин является антидотом

Ацетилцистеин повышает уровень антипротеаз, инактивирует нейтрофильный протеолиз и токсины погибших клеток. Является антидотом при отравлении парацетамолом. Также применяется при радиационном поражении и интоксикации различными веществами.

Некоторые авторы указывают на дополнительное цитопротекторное, антимуtagenное и иммунологическое действие ацетилцистеина, однако это предмет дальнейшего изучения.

#### Безопасность препарата

- Не рекомендуется применение АЦЦ® и некоторых антибиотиков: тетрациклины (кроме доксициклина), ампициллин, аминогликозиды. Для улучшения эффективности и безопасности большого интервал между приемом других антибиотиков и АЦЦ® должен быть не менее 2 ч [11].

- Ацетилцистеин хорошо переносится даже в долгосрочных исследованиях с применением доз, превышающих среднетерапевтические. Частота побочных реакций на фоне применения препарата не превышает таковую при приеме плацебо. Основные нежелательные явления — это расстройства ЖКТ. В исследовании такое побочное явление, как бронхообструкция, встречается редко — при внутривенном введении в качестве антидота при отравлении парацетамолом.

- Назначается в возрасте с 2 лет, что позволяет говорить об отсутствии феномена «заболачивая легких».

- При приеме у беременных категория безопасности по FDA: B.

Таким образом, АЦЦ® — это эффективный препарат для лечения острых и хронических заболеваний респираторного тракта с первого дня болезни, что подтверждено большим количеством многолетних клинических исследований. Хорошо переносится и может быть использован в разных возрастных категориях, начиная с 2-х летнего возраста. Комплексное воздействие АЦЦ® с многочисленными эффектами позволяет использовать его не только в качестве симптоматической терапии для облегчения кашля, но и как самостоятельную патогенетическую терапию.

#### Литература

1. Скорость муколитического действия препаратов ацетилцистеина по данным исследований безрецептурных муколитических препаратов в РФ. Consilium Medicum. Педиатрия. — 2007. — Т. 9. — № 1. — С. 67-71; РМЖ. — 2009. — Т. 17. — № 18. — С. 1-6.
2. Намазова-Баранова Л.С. и др. Опыт применения ацетилцистеина в лечении респираторных инфекций у детей раннего возраста // Педиатрическая фармакология. — 2012. — 9 (2). — С. 67-72.
3. Pintucci J.P. et al. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010 Aug; 14(8): 683-690.
4. Zhao T., Liu Y.R. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // BMC Microbiology. — 2010. — 10: 140. <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/140>.
5. Garcia A., Jara M., Herrera C., Gonzalez C. Biofilm and *Helicobacter pylori*: From environment to human host // World J Gastroenterol. — 2014. — 20 (19): 5632-5638 Available from: URL: <http://www.wjnet.com/10079327/full/v20/i19/5632.htm>.
6. Lea et al. In vitro efficacy of Nacetylcysteine on bacteria associated with chronic suppurative otitis media // Journal of Otolaryngology — Head and Neck Surgery. — 2014. — 43: 20. <http://www.journal-otohns.com/content/43/1/20>.
7. Mansouri et al. In vitro activity and durability of a combination of anantibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2013. — 1 (57): 621-625.
8. Leite B. et al. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms // Enferm Infecc Microbiol Clin. — 2013. — Dec; 31 (10): 655-9.
9. Drago L., De Vecchi E., Mattina R., Romano C.L. Activity of N-acetyl-L-cysteine against biofilm of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on orthopedic prosthetic materials // Int J Artif Organs. — 2013. — Jan; 36 (1): 39-46.
10. Белломо Дж., Гудиче С. Контролируемое исследование эффективности комбинации «тиамфеникол — ацетилцистеин» при пероральном применении при респираторных инфекциях в педиатрии // Клиническая педиатрия. — 1972; 54: 30-51.
11. Речкина И.А. Современный взгляд на выбор противокашлевого препарата // ЗУ. «Пульмонология. Аллергология. Риноларингология». — № 3 (сентябрь). — 2014.

Подготовила Ирина Чумак



## ДАЙДЖЕСТ

# ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

### УЗИ легких для экстренной диагностики пневмонии, острой сердечной недостаточности и обострений ХОЗЛ/БА у взрослых

Ультразвуковое исследование легких может ускорить диагностику опасных для жизни заболеваний у взрослых с респираторными симптомами.

Целью данного исследования было изучить точность ультразвукографии легких (УСГЛ) для экстренной диагностики пневмонии, острой сердечной недостаточности и обострения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) / бронхиальной астмы (БА) у взрослых.

**Методы.** В информационных базах данных PubMed, Embase, Scopus, Web of Science и LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saude, до 2016 г.) были отобраны перспективные исследования, в которых оценивалась диагностическая точность. Для измерения общей точности УСГЛ использовался многоуровневый сводный метод рабочих характеристик Rutter-Gatsonis, а для оценки точности различных сонографических признаков — двумерная модель Reitsma.

**Результаты.** Оценивались результаты исследований: 14 — по оценке пневмонии, 14 — по оценке острой сердечной недостаточности, 4 — по оценке обострений ХОЗЛ/БА. Площадь под кривой оперативной характеристики УСГЛ составляла 0,948 для пневмонии, 0,914 — для острой сердечной недостаточности и 0,906 — для обострений ХОЗЛ/БА. У больных с подозрением на пневмонию легочная консолидация обладала чувствительностью 0,82 (95% ДИ 0,74-0,88) и специфичностью — 0,94 (95% ДИ 0,85-0,98). У пациентов с острой одышкой модифицированный диффузный интерстициальный синдром имел чувствительность 0,90 (95% ДИ 0,87-0,93) и специфичность 0,93 (95% ДИ 0,91-0,95) для острой сердечной недостаточности, тогда как В-профиль имел чувствительность 0,93 (95% ДИ 0,72-0,98) и специфичность 0,92 (95% ДИ 0,19-0,97) у больных с респираторной недостаточностью. У пациентов с острой одышкой или респираторной недостаточностью А-профиль без задне-латерального альвеолярного плеврального синдрома имел чувствительность 0,78 (95% ДИ 0,67-0,86) и специфичность 0,94 (95% ДИ 0,89-0,97) для обострений ХОЗЛ/БА.

**Выводы.** УЗИ легких — достаточно точная методика для неотложной диагностики пневмонии, острой сердечной недостаточности и обострений ХОЗЛ/БА.

Staub L.J. et al. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. J Emerg Med. 2018 Oct 9; pii: S0736-4679(18)30925-9.

### Клинические особенности и прогноз нетуберкулезного микобактериального плеврита

Нетуберкулезный микобактериальный (НТМБ) плеврит является редким осложнением нетуберкулезной микобактериальной инфекции, однако сообщается о высокой частоте его летальных исходов.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы изучить клинические особенности и оценить результаты лечения эпизодов НТМБ-инфекции легких, сопровождаемых НТМБ-плевритом.

**Методы.** Чтобы отобрать участников с подтвержденным НТМБ-плевритом в качестве осложнения, ретроспективно рассмотрели истории болезни 1044 пациентов с НТМБ-инфекцией легких. Были исследованы клинические характеристики, патогены, характеристики плеврального выпота, рентгенографические данные, лечение и клиническое течение заболевания пациентов с НТМБ-плевритом.

**Результаты.** Среди 1 044 участников с НТМБ-инфекцией легких НТМБ-плеврит наблюдался в 15 случаях (1,4%). Средний возраст составил 69 лет с общесоматическим статусом  $\geq 2$  (80,0%). В 6 случаях (40,0%) был установлен сопутствующий пневмоторакс, в 11 (73,3%) — рентгенологически обнаружены субплевральные очаги, в 14 (93,3%) — внелегочный уровень воздуха либо жидкости. 11 пациентов получали комбинации 2-4 антимикобактериальных препаратов, включая кларитромицин, 2 участника принимали изониазид, рифампицин и этамбутол. В 11 случаях проводили дренирование грудной полости, а в 6 случаях — хирургическое вмешательство. Характеристики плеврального выпота 2 пациентов, использовавших только антимикобактериальные препараты, постепенно ухудшались. 2 больных умерли вследствие НТМБ-плеврита, 1 — вследствие пневмонита в течение 1,8 года наблюдения.

**Выводы.** НТМБ-плеврит трудно поддается лечению с помощью только медикаментозной терапии и приводит к плохим прогнозам. В дополнение к антимикобактериальным средствам при лечении НТМБ-плеврита на ранних стадиях следует рассматривать дренаж грудной полости и хирургическое вмешательство.

Ando T. et al. Clinical Features and Prognosis of Nontuberculous Mycobacterial Pleuritis. Respiration. 2018 Oct 4:1-7.

Подготовила Дарья Мазепина

# АЦЦ® з 1-го дня кашлю!<sup>3</sup>

## НЕ ДАЙ МАЛЕНЬКОМУ КАШЛИКУ ВИРОСТИ



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2017



ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2018



- ✓ АЦЦ® - пряма дія на всі види мокротиння<sup>1</sup>
- ✓ АЦЦ® зменшує адгезію бактеріальних збудників до слизових оболонок дихальних шляхів та руйнує бактеріальні біоплівки, підвищуючи ефективність дії антибіотиків<sup>2</sup>
- ✓ АЦЦ® Високий профіль безпеки<sup>4</sup>
- ✓ АЦЦ® Широка лінійка форм випуску

Статус переможця сумарно отримали таблетки шипучі АЦЦ® 100 та АЦЦ® 200, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Лонг Лимон, АЦЦ® Гарячий напій, АЦЦ® розчин оральний, АЦЦ® 200 порошок, у номінації "Препарат року" Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України "Панацея 2016", "Панацея 2017" та "Панацея 2018" у групі R05CB. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ®, <http://www.drlz.com.ua/>. 2. А. В. Голуб. Бактериальные биопленки - новая цель терапии? Болезни и возбудители. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012, Том 14, № 1, с. 23-29 Dinicola S, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014. 3. З першого дня кашлю, що пов'язаний з лікуванням гострих та хронічних захворювань бронхо-легеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for acute upper [and lower] respiratory tract infections in pediatric patients without bronchopulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. \*Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ® ЛОНГ, таблетки шипучі 600 мг, Р.П. UA/6568/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, [drugs\\_safety.ukraine@novartis.com](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-90-АЦЦ-ОТС-0918.

**SANDOZ** A Novartis  
Division