

Карбоцистеин при респираторных заболеваниях в педиатрической практике

Острые инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей. У ребенка школьного возраста острые респираторные инфекции регистрируются 7-10 раз в год (Chang, 2006; Schields, 2008). Ведущим симптомом этих заболеваний является кашель; в половине случаев он длится более 10 дней и примерно в 10% случаев – более 3 нед. Кашель может значительно ухудшать состояние пациента, особенно у детей младшего возраста, оказывает выраженное негативное влияние на сон ребенка и членов его семьи и может вызывать значительную тревогу у родителей (Shields, 2008).

Карбоцистеин – эффективное муколитическое, противовоспалительное и отхаркивающее средство, которое широко применяется в терапии и педиатрии для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем с большим количеством вязкого секрета в бронхах и альвеолах, – при трахеите, бронхите, пневмонии, альвеолите и др.

Мукорегуляторный механизм действия карбоцистеина исследовали Y. Ishibashi et al. (2010). Авторы изучили корреляцию между вязкостью секрета слизистой дыхательных путей и соотношением в ней кислот и нейтральных сиаломуцинов и пришли к выводу, что применение карбоцистеина приводит к снижению вязкости слизи за счет нормализации соотношения указанных компонентов в составе отделяемого. Именно указанные мукорегуляторные эффекты препарата особенно важны при наличии обильного количества мокроты у детей, когда простое разжижение ее может привести к синдрому «заболачивания» дыхательных путей. При этом синдроме большое количество пристеночной густой слизи при разжижении вместо эвакуации стекает дистально и заполняет дыхательные пути, ухудшая бронхиальную проходимость. Данный механизм может стать причиной ухудшения обструкции

бронхов при обструктивном бронхите. Карбоцистеин не просто разжижает, а нормализует вязкость секрета, улучшая этим ее эвакуацию, и снижает гиперсекрецию слизи, что уменьшает риск синдрома «заболачивания» и усиления бронхообструкции при обструктивном бронхите.

Масси А. и соавт. (2009) продемонстрировали противовоспалительное действие карбоцистеина, реализующееся в снижении продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно уменьшал оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе.

В последнее время большое внимание уделяется изучению противовирусных эффектов карбоцистеина. Yamaуа М. и соавт. (2010) изучили эффект препарата при заражении культуры клеток трахеального эпителия человека вирусом сезонного гриппа А. В результате было установлено, что карбоцистеин ингибирует проникновение и репликацию вируса в клетках путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с вирусом гриппа А, а также повышает pH вирусосодержащих эндосом, что препятствует выходу вириона в цитоплазму. Кроме того, карбоцистеин ограничивает воспалительный ответ, что проявляется снижением концентрации

провоспалительных цитокинов и, как следствие, защитой клеток дыхательного эпителия от разрушения.

Похожие данные были получены Asada М. и соавт. (2012) в отношении эффектов карбоцистеина при респираторно-синцициальной вирусной инфекции. При заражении in vitro культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи карбоцистеин подавлял репликацию вируса, а при профилактическом использовании предотвращал проникновение вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов вируса.

По клинической эффективности карбоцистеин не уступает, а в ряде случаев и превосходит другие популярные муколитики. Так, в исследовании Балясинской Г.Л. и соавт. у 30 детей в возрасте от 4 мес до 5 лет с острым обструктивным бронхитом и сочетанной ЛОР-патологией (гнойные отиты, синуситы) карбоцистеин обеспечивал лучшую динамику бронхообструктивного синдрома (раннее исчезновение сухих свистящих и жужжащих хрипов, нормализацию соотношения длины вдоха и выдоха) по сравнению с амброксолом. При этом общая длительность кашля при применении карбоцистеина в среднем составила 7,4 дня против 9,4 дня у детей, получавших амброксол, а средняя продолжительность госпитализации – 5,5 vs 8,2 дня соответственно.

В 2013 г. эксперты Кокрановского сотрудничества (Chalumeau М., Duijvestijn Y.C.M.) провели систематический обзор, целью которого было оценить эффективность и безопасность использования карбоцистеина и ацетицистеина для симптоматического лечения острых респираторных заболеваний у детей. Для поиска исследований были использованы базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2013) (The Cochrane Library 2013, issue 2), Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialized Register, MEDLINE (1966-2013), EMBASE (1980-2013), Micromedex (2008), Pascal (1987-2004) и Science Citation Index (1974-2008).

Эффективность муколитиков анализировали по данным 6 исследований (n=497), в том числе 3 исследований с карбоцистеином (n=288).

В первом исследовании у 30 детей, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями, сравнивали назначение карбоцистеина в дозе 100-400 мг/сут (в зависимости от возраста) и плацебо на протяжении 5-9 дней (Zanini, 1974). При наличии показаний участники обеих групп получали антибиотики. Улучшение клинических симптомов (кашля, рвоты, одышки, высокой температуры тела, аппетита и др.) наблюдалось у всех пациентов. Разница между группами была статистически незначимой, что могло быть обусловлено малым размером выборки.

Во втором исследовании 152 ребенка с респираторными заболеваниями (бронхиальной астмой и острым бронхитом) рандомизировали для приема карбоцистеина перорально в дозе 30 мг/кг/сут 3-4 раза в сутки или плацебо в течение 7 дней (Nakayama, 1977). При необходимости пациенты могли дополнительно получать бронхолитики, антибиотики и/или антигистаминные препараты. Авторы отметили улучшение клинических симптомов (кашля, стридора, отхождения мокроты) в обеих группах. Карбоцистеин достоверно превосходил плацебо по улучшению отхождения мокроты

и уменьшению стридора, а также по глобальному улучшению состояния. Количество пациентов, которым было необходимо назначить карбоцистеин для получения клинической пользы (NNT – number needed to treat), равнялось 6, что является очень хорошим показателем.

В третьем исследовании приняли участие 106 детей с острым бронхитом, которые перорально принимали плацебо или карбоцистеин в дозе 200-300 мг/сут (в зависимости от возраста) в течение 7 дней (Malka, 1990). При необходимости в обеих группах могли назначаться антибиотики. Через 7 дней клинические симптомы (кашель, выделение мокроты, бронхиальная обструкция, одышка) уменьшились у всех пациентов. При этом выявлены статистически значимые различия между группами по легочным функциональным тестам и динамике отхождения мокроты. Например, после 4 дней экспекторация облегчалась у 69% пациентов группы карбоцистеина по сравнению с 49% больных в группе плацебо.

Анализ безопасности и переносимости карбоцистеина в Кокрановском обзоре охватил 13 исследований, включивших 989 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. В 8 контролируемых клинических испытаниях общая безопасность препарата была хорошей. Только у 13% наблюдались жалобы на диспепсические симптомы (тошноту, рвоту, диарею), которые лишь в 1,9% случаев послужили поводом для отмены терапии (в группе плацебо – в 0,9% случаев). Эти проявления могли быть обусловлены использованием в некоторых случаях высокой дозы карбоцистеина (900 мг/сут у детей с массой тела около 25 кг). В открытых неконтролируемых исследованиях с карбоцистеином частота побочных эффектов была очень низкой (2,6%), как и частота досрочного прекращения терапии (1,3%).

В исследовании, специально спланированном для оценки безопасности карбоцистеина, приняли участие 20 детей разного возраста, включая младенцев, с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (Dossier d'autorisation de mise sur le marche, 1987). Пациенты получали карбоцистеин на протяжении 6 дней перорально в дозе 200 мг/сут. Назначение других препаратов не разрешалось (за исключением антибиотикотерапии у 1 ребенка). Как показал опрос детей и их родителей, безопасность карбоцистеина была очень хорошей – по окончании лечения зафиксирован только 1 случай побочного эффекта, потенциально связанного с терапией (рвота у ребенка, получавшего антибиотики).

На основании полученных результатов эксперты Кокрановского сотрудничества пришли к выводу, что карбоцистеин обладает хорошей клинической эффективностью в лечении кашля. Побочные эффекты при его использовании ограничиваются редкими (2%) легкими диспепсическими расстройствами.

Таким образом, данные клинических исследований и систематический обзор Cochrane Collaboration (2013) свидетельствуют о хорошей эффективности карбоцистеина в лечении кашля у детей. Помимо мукорегулирующего действия, препарат обладает противовоспалительным и противовирусным эффектами, что повышает его ценность в педиатрической практике. Ежегодно в Европе карбоцистеин получают миллионы детей (Cano Garcinuto, 2013; Cazzato, 2001; Chalumeau, 2000; Sen, 2011), что свидетельствует о его высокой безопасности и заслуженном доверии врачей и родителей. В Украине молекула карбоцистеина в удобной для приема даже самыми маленькими пациентами (с 1 мес) форме раствора представлена под торговым названием «Лангес» производства «Сперко Украина».

Подготовил **Алексей Терещенко**



ЛАНГЕС

КАРБОЦИСТЕИН У ФОРМІ РОЗЧИНУ

**Не просто муколітик,
а МУКОРЕГУЛЯТОР**

ВІД 1-ГО МІСЯЦЯ

ЗІ СМАКОМ МАЛИНИ

При поєднаних захворюваннях верхніх і нижніх дихальних шляхів для відновлення мукоциліарного кліренсу

Р.п. МОЗ України № UA/11561/01/01 від 06.07.2011

СТЕРКО