

Використання в педіатричній практиці муколітичного препарату ацетилцистеїну: ефективність, досягнення, питання

Захворювання респіраторної системи, безсумнівно, є найбільш частими в практиці педіатрів — вони посідають одне з перших місць у структурі дитячої захворюваності. А найпоширенішим симптомом, з яким стикається кожний педіатр, безумовно, є кашель. Ця захисна реакція організму, спрямована на відновлення прохідності дихальних шляхів, може бути зумовлена багатьма причинами (зокрема бронхіальною астмою, чужорідними тілами в дихальних шляхах, вадами розвитку органів дихання, захворюваннями серцево-судинної системи й органів травного тракту), але найчастіше свідчить про запальні захворювання верхніх і нижніх дихальних шляхів. Кашель сприяє їх очищенню, але тільки за умов певних властивостей бронхіального секрету і відсутності перешкод для його виведення.

Лікареві необхідні засоби раціональної фармакотерапії, що дають змогу ефективно впливати на кашель. Є низка питань щодо методів лікування, зокрема застосування тих чи інших препаратів, при веденні пацієнтів із кашлем, відповіді на які важливі для лікаря. Ацетилцистеїн — один із найбільш широко вживаних у клінічній практиці муколітиків, в тому числі і для лікування дітей. Але не дивлячись на те, що цей препарат використовують уже кілька десятиліть, є певні невирішені питання щодо його застосування.

Яким є механізм дії муколітиків?

Відомо, що всі засоби для полегшення симптому кашлю поділяють на:

- протикашльові засоби;
- відхаркувальні;
- муколітичні.

Досить часто в медичній літературі відхаркувальні й муколітичні препарати об'єднують в одну групу лікарських засобів, але це не є правильно. Розглянемо механізми дії препаратів цих груп.

Протикашльові засоби показані при сухому, непродуктивному кашлі, їхня дія спрямована на його пригнічення. Сухий, непродуктивний кашель може виникати при різних захворюваннях (бронхіальній астмі, ларингіті, гіпертрофії мигдаликів, риніті, хронічному риносинуситі, гастроезофагеальній рефлюксній хворобі, бронхоектазі, певних легене-вих інфекціях [туберкульозі, кашлюку, мікоплазмозі, хламідіозі]) і є причиною страждань дитини. Кашель психогенної природи теж є сухим. Частий

стійкий кашель, особливо у вигляді тривалих нападів, супроводжується підвищенням внутрішньогрудного тиску й може призводити до гіпертензії в малому колі кровообігу, емфіземи легень, формування легеневого серця. Підвищення тиску в венах великого кровообігу під час нападу кашлю може супроводжуватися крововиливами із судин склер і бронхіальних вен. Сильний напад кашлю може закінчитися непритомністю, порушенням серцевого ритму, епілептиформним нападом і навіть пневмотораксом. За наявності такого кашлю доцільно застосовувати протикашльові засоби — кодеїн, глауцин, стоптусин, бронхолітин тощо.

Що ж до **відхаркувальних препаратів**, то вони показані при продуктивному кашлі за наявності негустого, в'язкого мокротиння. В педіатричній практиці часто використовуються засоби рослинного походження (алтея, солодка, термопсис, подорожник та ін.). Однак їх слід застосовувати з обережністю, оскільки за наявності у дитини бронхообструктивного синдрому або зниженого кашльового рефлексу (особливо характерного для дітей молодшого віку) ці препарати можуть призводити до так званого «синдрому заболочування», тобто істотно збільшувати обсяг бронхіального секрету без належного відкашлювання. Не слід також забувати, що препарати рослинного походження можуть спричиняти алергійні реакції та інші побічні ефекти.

Муколітичні засоби слід застосовувати при продуктивному кашлі, але з густим, в'язким мокротинням, що важко відділяється. Муколітики, своєю чергою, поділяють на три групи препаратів, які по-різному впливають на мокротиння, змінюючи його властивості.

До групи *протеолітичних ферментів* відносять трипсин, хімотрипсин, стрептокіназу, рибонуклеазу, дорназу-α та ін. Використання більшості з них пов'язано з серйозними побічними алергійними реакціями і ризиком кровохаркання. Тому їх призначають лише за тяжких хронічних захворювань легень (муковісцидоз та ін.).

Препарати — *похідні візцину*, до яких належать бромгексин і амброксол, поліпшують мукоциліарний кліренс завдяки активації руху війок і зменшення в'язкості бронхіального секрету за рахунок впливу на структуру мукополісахаридів.

Механізми дії *похідних амінокислоти цистеїну* — ацетилцистеїну і карбоцистеїну, — незважаючи на

спільність хімічної структури, є принципово різними. Муколітична дія ацетилцистеїну є прямою, зумовленою руйнуванням дисульфідних зв'язків між молекулами кислих мукополісахаридів і глікопротеїдів. Завдяки їй знижується в'язкість мокротиння, полегшується його виведення, що сприяє відновленню роботи миготливого епітелію. Дія ж карбоцистеїну полягає в активації сіалової трансферази келихоподібних клітин, результатом чого є нормалізація співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету і зменшення його в'язкості.

Коли слід призначати муколітики?

Досить поширеною серед педіатрів є думка про те, що муколітики ефективні тільки при продуктивному, так званому «вологодому» кашлі. Чи це так?

Запальний процес у дихальних шляхах розвивається через порушення роботи війчастого епітелію, зумовлене утворенням надлишку бронхіального секрету або підвищенням його в'язкості. Відсутність адекватного дренажу і накопичення слизу в бронхах призводить до їх обструкції.

Багатокомпонентний за складом бронхіальний секрет, утворюваний келихоподібними клітинами, містить транссудат компонентів плазми, продукти метаболізму рухливих клітин і мікробів, легеневої сурфактант. У ньому наявні також клітинні компоненти (альвеолярні макрофаги, лімфоцити); бактерицидні властивості зумовлені вмістом імуноглобулінів і неспецифічних захисних факторів (лізоцим, трансферин, опсоніни тощо).

У нормі бронхіальний слиз складається на 89-95% з води, яка містить іони Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} та ін. Ця рідка частина мокротиння необхідна для нормального мукоциліарного транспорту. «Щільна» частина бронхіального секрету складається з нерозчинних макромолекулярних сполук: високо- й низькомолекулярних глікопротеїнів (муцинів) (2-3%), представлених двома підтипами: нейтральними (фукоміцини) і кислими (сіаломуцини і сульфамуцини), співвідношення яких і зумовлює в'язкий характер секрету; складних білків плазми — альбумінів, глобулінів, плазматичних глікопротеїнів, імуноглобулінів; антипротеолітичних ферментів; фосфоліпідів бронхіального і альвеолярного сурфактанту і невеликої кількості гліцеридів, холестеролу й вільних жирних кислот. Бронхіальний секрет характеризується такими реологічними характеристиками, як в'язкість і еластичність, від яких залежить його здатність до плинності.

За фізико-хімічною структурою бронхіальний секрет є багатокомпонентним колоїдним розчином, який складається з двох фаз: золь і гель. Золь — рідка, розчинна фаза, що є шаром товщиною 2-4 мкм, який прилягає безпосередньо до слизової оболонки. У золі плавають і скорочуються війки, енергія яких передається на нього без затримки. Золь містить електроліти, сироваткові компоненти, біологічно активні речовини, ферменти та їх інгібітори. Золь продукується в респіраторній зоні (аль-

веолах і дихальних бронхіолах), де він бере участь в очищенні повітря, оскільки йому притаманні помірні адгезивні властивості. У міру подальшого просування секрету до нього приєднується вміст келихоподібних клітин і серомукоїдних залоз, які формують гель.

Гель складається з глікопротеїнів, які формують фібрилярну структуру — широку порожнисту мережу, елементи якої містять водневі зв'язки. Гель здатний переміщатися тільки після подолання так званої межі текучості, коли розриваються зв'язані між собою ригідні ланцюги. Співвідношення гелю і золь визначається активністю серозних і слизових залоз. Переважаюча активність серозних підслизових залоз призводить до утворення великої кількості секрету з низьким вмістом глікопротеїнів (бронхореї). Гіперплазія слизоутворювальних клітин зі зростанням їхньої функціональної активності, що спостерігається при хронічному бронхіті, бронхіальній астмі тощо, характеризується підвищенням вмісту глікопротеїнів, фракції гелю і, відповідно, збільшенням в'язкості бронхіального секрету. Утворюване в дихальних шляхах мокротиння не відділяється, що проявляється сухим, непродуктивним кашлем. При цьому підвищується адгезія патогенних мікроорганізмів на слизовій оболонці респіраторного тракту. Зменшення вмісту імуноглобуліну А знижує бактерицидні властивості бронхіального секрету. Результатом порушення дренажної функції бронхіального дерева є погіршення вентиляції дихальних шляхів і зниження місцевого імунітету, що зумовлює високий ризик тяжкого перебігу запального захворювання і сприяє його хронізації.

Тому при лікуванні пацієнтів із кашлем важливіми напрямками терапії є:

- поліпшення дренажної функції бронхів;
- нормалізація реологічних властивостей бронхіального секрету;
- відновлення мукоциліарного кліренсу.

Саме підвищена в'язкість бронхіального секрету і знижена активність миготливого епітелію найчастіше призводять до виникнення кашлю у дітей, особливо раннього віку. Основним завданням при лікуванні таких пацієнтів є розрідження мокротиння і зниження його адгезивності. Лікування слід починати якомога швидше, бажано з першої доби, оскільки полегшення відділення в'язкого секрету дасть змогу уникнути обструкції дихальних шляхів і зменшить імовірність їхньої колонізації мікроорганізмами.

Чи ефективність ацетилцистеїну є доведеною?

Незважаючи на те, що ацетилцистеїн протягом тривалого часу широко застосовується для лікування пацієнтів із симптомом кашлю, в професійному середовищі лікарів іноді висловлюється думка про його недостатню ефективність. Чи є вона обґрунтованою?

На сьогодні накопичено значний пул результатів рандомізованих клінічних досліджень ацетилцистеїну — більше 700 публікацій, що приблизно

вдвічі перевищує сумарний показник для інших муколітичних препаратів, які часто застосовуються в клінічній практиці (амброксолу, бромгексину, карбоцистеїну).

Ефективність і безпечність застосування у дітей муколітика ацетилцистеїну переконливо доведені. У 2013 році опубліковано оновлений Кокранівський систематичний огляд, присвячений оцінці ефективності й безпеки ацетилцистеїну і карбоцистеїну при лікуванні гострих інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів у дітей без хронічних бронхолегеневих захворювань. Мета-аналіз включав дані клінічних досліджень і системи фармаконагляду. Більша частина робіт (6 рандомізованих контрольованих досліджень з участю близько 500 хворих) була присвячена оцінці ефективності ацетилцистеїну.

Результати мета-аналізу показали, що ацетилцистеїн має користь при лікуванні респіраторних інфекцій, зокрема сприяє достовірному скороченню тривалості кашлю у дітей і позитивно впливає на якість життя пацієнтів.

Чи безпечно застосовувати ацетилцистеїн у дітей?

Інколи виникає питання — чи не пов'язано застосування муколітиків із «синдромом заболочування», характерним для застосування відхаркувальних засобів у дітей?

Збільшення об'єму мокротиння на тлі неефективного кашлю найбільш характерне для препаратів рослинного походження, які значно посилюють бронхорею. При використанні ацетилцистеїну об'єм мокротиння зазвичай збільшується незначно, тож імовірність розвитку синдрому «заболочування легень» є незначною.

У згадуваному вже Кокранівському систематичному огляді було проаналізовано безпечність ацетилцистеїну і карбоцистеїну за результатами 34 досліджень з участю більше ніж 2000 пацієнтів. Аналіз показав, що в цілому профіль безпеки препаратів при використанні у дітей є високим, однак у дітей до 2 років муколітики слід застосовувати з обережністю, оскільки є дані про можливість посилення бронхореї.

Зовсім свіжі дані, отримані у червні 2014 р., свідчать про ефективність і безпеку застосування ацетилцистеїну у формі інгаляцій через небулайзер при лікуванні гострого бронхіоліту у дітей віком від 2 до 24 місяців.

Якою є взаємодія з іншими препаратами?

Комбінація ацетилцистеїну з протикашльовими засобами може зменшити вираженість кашльового рефлексу, що може спричинювати небезпечне накопичення мокротиння. У зв'язку з цим зазначені препарати не слід призначати одночасно.

Певні дані щодо взаємодії ацетилцистеїну з деякими антибіотиками і зниження при цьому терапевтичної ефективності останніх порушують пи-

тання щодо можливості й доцільності їх одночасного призначення.

Дійсно, антибіотики для перорального застосування можуть взаємодіяти з тіоловою групою ацетилцистеїну. Однак такі випадки, що супроводжуються інактивацією антибіотиків, спостерігалися тільки в експериментах *in vitro* при безпосередньому змішуванні препаратів. Проблема вирішується дотриманням режиму прийому лікарських засобів: інтервал між прийомом ацетилцистеїну та антибіотиків має становити не менше 2 годин. Результати досліджень свідчать, що комбінована терапія ацетилцистеїном і антибіотиками значно зменшує тривалість захворювання при інфекції верхніх дихальних шляхів.

Чи притаманні ацетилцистеїну додаткові ефекти?

Високий науково-практичний інтерес до ацетилцистеїну зумовлений не тільки його значною муколітичною активністю. Доведено, що він має додаткові терапевтично вигідні ефекти.

Так, ацетилцистеїн вигідно вирізняється серед інших муколітиків своєю *антиоксидантною активністю*. Відомо, що переважна кількість хвороботворних мікроорганізмів виробляють токсини, що порушує кислотно-лужну рівновагу в тканинах, провокує запальну реакцію і окислювальний стрес, що супроводжується зниженням тканинного вмісту сульфгідрильних груп. При запальних захворюваннях дихальних шляхів через зниження вмісту глутатіону в клітинах і збільшення утворення медіаторів запалення різко підвищується активність окислювальних процесів, що призводить до пошкодження легеневої тканини. Ацетилцистеїн є попередником важливого компонента антиоксидантного захисту — глутатіону, що перешкоджає шкідливій дії вільнорадикального окислення при запаленні. Крім того, ацетилцистеїн і сам безпосередньо здатен зв'язувати вільні радикали. Ацетилцистеїн виступає донором тіолових груп, сприяє підвищенню внутрішньоклітинної концентрації глутатіону, активує антиоксидантну систему легенів і перериває реакції вільнорадикального окислення, характерні для запальних процесів.

Ацетилцистеїну притаманна також *антитоксична дія*. Ацетилцистеїн є специфічним антидотом при отруєнні парацетамолом. Є дані щодо високої антитоксичної ефективності ацетилцистеїну при отруєнні дихлоретаном, блідою поганкою, кадмієм, ртуттю.

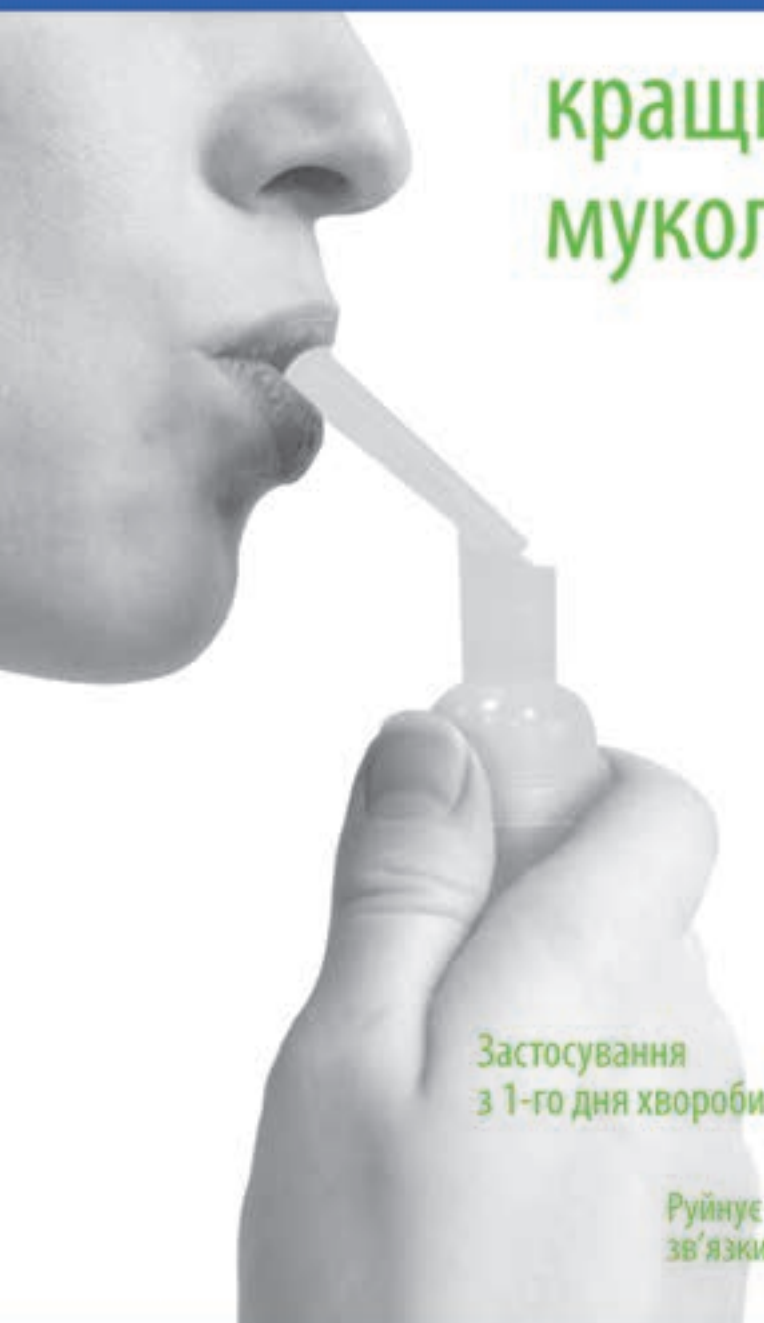
Ще одна особливість фармакодинаміки ацетилцистеїну — *цитопротекторна дія*, зумовлена інгібувальним впливом препарату на процес апоптозу і природного старіння клітин. Перспективними є дослідження застосування ацетилцистеїну в кардіології, онкології та інших галузях медицини.

Нещодавно отримані дані, що дають змогу припустити наявність у ацетилцистеїну певних *жарознижувальних властивостей*. У щурів із лихоманкою як на тлі введення бактеріального ліпополісахариду

Інгаміст



кращий інгаляційний
муколітик прямої дії



Застосування
з 1-го дня хвороби

Руйнує дисульфідні
зв'язки мокротиння



(інфекційною), так і індукованого скипидаром асептичного абсцесу (асептичною) попереднє введення ацетилцистеїну сприяло зменшенню проявів лихоманки.

Безумовно, важливими є *антиадгезивні* властивості ацетилцистеїну. Препарат перешкоджає утворенню бактеріальної біоплівки на слизовій оболонці дихальних шляхів, сприяючи підвищенню ефективності антибіотикотерапії. Ацетилцистеїн не тільки зменшує адгезію деяких збудників до слизових оболонок, але й має руйнівний вплив на мікробний позаклітинний матрикс, тобто є перспективним неантибактеріальним компонентом терапії інфекцій, при яких утворюються біоплівки.

Яких правил слід дотримуватися при лікуванні ацетилцистеїном?

Незважаючи на те, що ацетилцистеїн є найбільш добре вивченим препаратом серед муколітиків і успішно застосовується в педіатричній практиці протягом десятків років, нерідко спостерігаються помилки при його використанні. Щоб уникнути їх, необхідно пам'ятати про певні правила. Важлива також співпраця лікаря і пацієнта (у випадку хворої дитини – батьків або осіб, що нею опікуються).

- Ацетилцистеїн, як і інші муколітики, рекомендується приймати після вживання їжі. Це знижує ризик небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту.

- Важливо дотримуватися режиму призначення – останній прийом ацетилцистеїну повинен бути не пізніше 18 годин. При більш пізньому прийомі препарату максимальне відходження мокроти відбувається в нічні години. Це погіршує стан дитини, викликає її занепокоєння.

- У жодному разі не можна поєднувати терапію муколітиками і засобами, що пригнічують кашльовий рефлекс.

- За необхідності застосування ацетилцистеїну і антибіотиків інтервал між вживанням цих лікарських засобів має становити не менше 2 год.

- При лікуванні дитини муколітиками необхідно пояснити батькам важливість дренажу легенів і навчити їх необхідним прийомом. Через 30-60 хвилин після прийому ацетилцистеїну необхідно організувати дренаж бронхіального дерева, зробити дихальну гімнастику. Це правило особливо актуальне при використанні препарату у маленьких дітей, у яких кашльовий рефлекс ще недостатньо розвинений, а муколітичний ефект досягається особливо швидко.

Висновки

Муколітик ацетилцистеїн посідає важливе місце при лікуванні гострих і хронічних запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів, які супроводжуються накопиченням в бронхах в'язкого, важко відокремлюваного мокротиння. Препарату притаманна висока муколітична активність. Окрім того, ефективність ацетилцистеїну при лікуванні кашлю зумовлена його комплексною дією і низкою терапевтично вигідних додаткових ефектів: антиоксидантна активність, антиадгезивні властивості тощо. Результати численних досліджень свідчать про високий профіль безпеки ацетилцистеїну, що робить його препаратом вибору в лікуванні гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів як у дорослих пацієнтів, так і в педіатричній практиці.

Література

1. Денисова А.Р., Дронов И.А. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. – Практика педиатра, декабрь, 2014. – С. 20-25. <http://medi.ru/doc/j01141220.htm>
2. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких. – Лечащий врач. – № 1 (3). <http://www.lvrach.ru/2003/01/4530016/>
3. Как победить кашель: рекомендации клинического провизора. – Еженедельник Аптека. – № 907 (36), 16.09.2013.
4. Беседина М.В. Ацетилцистеин – новый «старый знакомый». – Практика педиатра, декабрь 2007, № 5. – С. 64-66.
5. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review). 2013 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. The Cochrane Library 2013, Issue 5. <http://www.thecochranelibrary.com>
6. Wrotek S., Jedrzejewski T., Potera-Kram E., Kozak W. Antipyretic activity of N-acetylcysteine. Journal of Physiology and Pharmacology. 2011; 62 (6): 669-675.
7. Naz F., Raza A.B., Ijaz I., Kazi M.Y. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2014; 24 (6): 408-11. doi: 06.2014/JCPSP.408411.
8. Kuzniar T.J., Morgenthaler T.I., Afessa B. et al. Chronic cough from the patient's perspective. Mayo Clin. Proc. 2007; 82 (1): 56-60.
9. Adams R.J., Appleton S.L., Wilson D.H. et al. Associations of physical and mental health problems with chronic cough in a representative population cohort. 2009; 5: 10.
10. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010; 14: 683-90.

Підготувала Наталія Купко

