

Применение муколитического препарата ацетилцистеина во врачебной практике: часто возникающие вопросы

Респираторные заболевания являются наиболее частой причиной обращения за врачебной помощью. По данным исследования потребительского рынка, в 2012 г. за осенне-зимний период 76% украинцев перенесли простудные заболевания. Наиболее характерным симптомом для этой группы болезней, несомненно, является кашель. Эту защитную реакцию, благодаря которой очищаются дыхательные пути, могут вызывать разные причины: пороки развития бронхов и легких, бронхиальная астма, инородные тела, проблемы с сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной системами. Однако чаще всего кашель сопровождает именно воспалительные заболевания, вызванные инфекциями дыхательной системы. Кашель может представлять серьезную проблему, если выведению бронхиального секрета препятствуют его свойства и состояние дыхательных путей.

Для эффективной терапии пациентов с кашлем врачу необходим арсенал лекарственных средств. Выбор оптимального метода лечения зачастую требует поиска ответов на вопросы о природе кашля и эффективности применяемых средств. Зачастую единодушное мнение отсутствует даже по поводу применения давно используемых средств с хорошо изученной эффективностью. Это касается и одного из наиболее популярных муколитиков – ацетилцистеина.

Механизм действия муколитических средств

Все средства, применяемые для облегчения кашля, делят на три группы:

- противокашлевые средства, которые показаны при сухом, непродуктивном кашле; их действие направлено на его подавление;
- отхаркивающие средства, облегчающие отхождение негустой, вязкой мокроты при продуктивном кашле;
- муколитические средства, способствующие разжижению и выведению густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты при продуктивном кашле.

Противокашлевые средства применяют при сухом, непродуктивном кашле, который может возникать при различных заболеваниях (бронхиальной астме, ларингите, гипертрофии миндалин, рините, хроническом синусите, гастроэзофагеальной рефлюксной

болезни, бронхоэктазах, определенных легочных инфекциях [туберкулезе, коклюше, микоплазмозе, хламидиозе]) или иметь психогенную природу. Частый устойчивый кашель, особенно в виде длительных приступов, сопровождается повышением внутригрудного давления и может приводить к гипертензии в малом круге кровообращения, эмфиземе легких, формированию легочного сердца. Повышение давления в венах большого кровообращения во время приступа кашля может сопровождаться кровоизлияниями из сосудов склер и бронхиальных вен. Сильный приступ кашля может закончиться обмороком, нарушением сердечного ритма, эпилептиформным приступом и даже пневмотораксом. При наличии такого кашля целесообразно применять кодеин, глауцин, стоптуссин, бронхолитин и прочие препараты из этой группы.

В качестве **отхаркивающих средств** традиционно используются препараты растительного происхождения (алтей, солодка, термопсис, подорожник и др.). Однако их следует применять с осторожностью, поскольку при наличии бронхообструктивного синдрома или сниженного кашлевого рефлекса (особенно характерных для детей младшего возраста) эти препараты могут приводить к так называемому «синдрому заболачивания», то есть существенно увеличивать объем бронхиального секрета без надлежащего откашливания. Не следует также забывать, что препараты растительного происхождения могут вызывать аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Муколитики, в свою очередь, делятся на три группы. Все они разжижают мокроту, но механизмы действия при этом различны.

К группе **протеолитических ферментов** относят трипсин, химотрипсин, стрептокиназу, рибонуклеазу, дорназу-α и др. Использование большинства из них связано с серьезными побочными аллергическими реакциями и риском кровохарканья. Поэтому их назначают только при тяжелых хронических заболеваниях легких, например при муковисцидозе.

Производные алкалоида визицина, к которым относятся бромгексин и амброксол, улучшают мукоцилиарный клиренс благодаря активации движения ресничек, уменьшения вязкости бронхиального секрета за счет влияния на структуру мукополисахаридов, а также стимуляции синтеза и блокаде распада сурфактанта. При лечении этими препаратами

возможны такие побочные реакции, как диспепсия, повышение активности аминотрансфераз, аллергия.

Производные аминокислоты цистеина – ацетилцистеин и карбоцистеин, – несмотря на общность химической структуры, имеют принципиально различные механизмы действия. Прямое муколитическое действие ацетилцистеина обусловлено разрушением дисульфидных связей между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов. Благодаря этому снижается вязкость мокроты, облегчается ее выведение, что способствует восстановлению работы мерцательного эпителия. Действие же карбоцистеина заключается в активации сиаловой трансферазы бокаловидных клеток. В результате восстанавливается нормальное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, уменьшается его вязкость.

Патогенетическое обоснование применения муколитиков при кашле

Правильно ли поступает врач, назначающий муколитик только в случае образования избыточного количества вязкого секрета в бронхах или повышения его вязкости при недостаточном дренировании, обусловленном нарушением работы реснитчатого эпителия?

Сложный по составу бронхиальный секрет продуцируется несколькими видами клеток. Бокаловидные клетки, в основном расположенные в экстраторакальной части трахеи, выделяют слизистый секрет. Секреторные клетки Клара, наиболее многочисленные в мелких бронхах и бронхиолах, синтезируют фосфолипиды и бронхиальный сурфактант; альвеолярные пневмоциты II типа – альвеолярный сурфактант, необходимый для поддержания поверхностного натяжения альвеол и удаления из них инородных частиц. Собственно мукоцилиарный транспорт начинается в воздухоносных путях, где подслизистые бронхиальные железы выделяют слизисто-серозный секрет. По всей поверхности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева расположены плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины, которые предотвращают фиксацию бактериальных токсинов и проникновение их вглубь бронхиальной стенки. При этом микроорганизмы агглютинируются мокротой и элиминируются вместе с ней.

По физико-химической структуре бронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз: золь и гель. *Золь* – непосредственно прилегающий к слизистой оболочке жидкий слой толщиной 2-4 мкм, в котором сокращаются реснички. Золь, содержащий электролиты, сывороточные компоненты, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы, производится в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где он принимает участие в очистке воздуха благодаря умеренным адгезивным свойствам. По мере дальнейшего продвижения секрета к нему присоединяется содержание бокаловидных клеток и серомукоидных желез, формирующих гель.

Гель состоит из гликопротеинов, формирующих фибриллярную структуру, и способен перемещаться только после преодоления так называемого предела текучести, когда разрываются связанные между собой ригидные цепи. Соотношение геля и золь определяется активностью серозных и слизистых желез. Если преобладает активность серозных подслизистых желез, то образуется обильный секрет с низким содержанием гликопротеинов (бронхорея). При гиперплазии слизиобразующих клеток, сопровождающейся ростом их функциональной активности, содержание гликопротеинов повышается и, соответственно, увеличивается вязкость бронхиального секрета. Это препятствует отделению мокроты, что проявляется сухим, непродуктивным кашлем. При этом повышается адгезия патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта. Уменьшение содержания иммуноглобулинов снижает бактерицидные свойства бронхиального секрета. В результате нарушения дренажной функции бронхиального дерева ухудшается вентиляция дыхательных путей, снижается местный иммунитет, возрастает риск тяжелого течения воспалительного заболевания.

При лечении пациентов с кашлем важными направлениями терапии являются:

- улучшение дренажной функции бронхов;
- нормализация реологических свойств бронхиального секрета;
- восстановление мукоцилиарного клиренса.

Причиной кашля чаще всего является повышенная вязкость бронхиального секрета и сниженная активность мерцательного эпителия. Поэтому основная задача при лечении таких пациентов – разжижение мокроты и снижение ее адгезивности. Лечение следует начинать как можно скорее, желательно с первого дня появления кашля, поскольку облегчение отделения вязкого секрета позволит избежать обструкции дыхательных путей и уменьшит вероятность их колонизации микроорганизмами.

Дополнительные терапевтические эффекты муколитика ацетилцистеина

Кроме эффекта разжижения мокроты и облегчения ее выведения, ацетилцистеин обладает рядом дополнительных благоприятных эффектов. Некоторые из них хорошо изучены, другие требуют дополнительного подтверждения.

Выгодно отличает его от других муколитиков наличие *антиоксидантной активности*. Ацетилцистеин не только является предшественником важного компонента антиоксидантной защиты – глутатиона, который препятствует вредному воздействию свободнорадикального окисления при воспалении, но и сам способен связывать свободные радикалы. При воспалительных заболеваниях происходит повреждение легочной ткани из-за повышенной активности окислительных процессов, вызванной снижением содержания глутатиона в клетках и увеличением концентрации медиаторов воспаления. Ацетилцистеин выступает донором тиоловых групп, способствуя

росту внутриклеточной концентрации глутатиона, активирует антиоксидантную систему легких и прерывает реакции свободнорадикального окисления, характерные для воспалительных процессов.

Ацетилцистеину присуще также *антитоксическое действие*. Он также представляет собой специфический антидот при отравлении парацетамолом. Есть данные о высокой антитоксической эффективности ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, токсинами бледной поганки, кадмием, ртутью.

Особенностью фармакодинамики ацетилцистеина является подавление апоптоза и естественного старения клеток, что обуславливает его *цитопротекторное действие*. Перспективными представляются исследования возможности применения ацетилцистеина в кардиологии, онкологии и других отраслях медицины.

Есть данные, свидетельствующие об *антипиретических свойствах* ацетилцистеина. У крыс с лихорадкой, развивающейся как на фоне введения бактериального липополисахарида (инфекционной), так и при индуцированном скипидаром асептическом абсцессе (асептической), предшествующее введение ацетилцистеина способствовало нормализации температуры.

Чрезвычайно важны *антиадгезивные свойства* ацетилцистеина. Доказано, что препарат препятствует образованию бактериальной биопленки на слизистой оболочке дыхательных путей, способствуя повышению эффективности антибиотикотерапии. Ацетилцистеин не только уменьшает адгезию некоторых возбудителей к слизистым оболочкам, но и способствует разрушению микробного внеклеточного матрикса, то есть является перспективным неантибактериальным компонентом терапии инфекций, при которых образуются биопленки.

Доказательства эффективности и безопасности ацетилцистеина

Иногда во врачебной среде высказываются сомнения по поводу наличия достаточной доказательной базы эффективности муколитических средств вообще и ацетилцистеина в частности. Обоснованы ли эти сомнения?

В настоящее время в Национальной медицинской библиотеке США представлено более 700 публикаций по рандомизированным клиническим исследованиям ацетилцистеина, что примерно в два раза больше, чем суммарный показатель для других основных муколитических препаратов (амброксола, бромгексина, карбоцистеина, дорназы- α). Высокий научно-практический интерес к ацетилцистеину во всем мире обусловлен не только его муколитической активностью, но наличием дополнительных терапевтически выгодных эффектов.

В 2013 году опубликован обновленный Кокрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний. Мета-анализ включал данные клинических исследований

и системы фармаконадзора. Большая часть работ (6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) была посвящена оценке эффективности ацетилцистеина. **Анализ продемонстрировал эффективность препаратов при лечении респираторных инфекций, в частности, достоверное сокращение продолжительности кашля у детей и положительное воздействие на качество жизни пациентов.**

Применение отхаркивающих средств у детей, как известно, чревато развитием «синдрома заболочивания». Это наиболее характерно для препаратов растительного происхождения, которые значительно усиливают бронхорею и увеличивают объем мокроты на фоне неэффективного кашля. Поэтому назначение муколитиков, особенно детям, часто вызывает опасения по поводу развития подобных осложнений. Однако при использовании ацетилцистеина объем мокроты обычно увеличивается незначительно, поэтому вероятность развития синдрома «заболочивания легких» маловероятна.

В упоминавшемся уже Кокрановском систематическом обзоре были проанализированы безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина по результатам 34 исследований с участием более 2000 пациентов. **Анализ показал, что в целом профиль безопасности препаратов при использовании у детей является высоким.** Возможность усиления бронхореи, и, следовательно, необходимость применять препараты с осторожностью, оговаривается лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет. Данные исследования, опубликованные в июне 2014, свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина в форме инъекций через небулайзер при лечении острого бронхита у детей в возрасте от 2 до 24 месяцев.

Таким образом, на сегодняшний день получены убедительные данные, подтверждающие высокую эффективность и хороший профиль безопасности ацетилцистеина при лечении респираторных заболеваний.

Одним из аспектов безопасности применения лекарственного средства является *учет взаимодействия с другими препаратами* и правильное назначение сопутствующей терапии, что предусматривает, в частности, избегание некоторых комбинаций лекарственных средств.

Комбинация ацетилцистеина с противокашлевыми препаратами может уменьшить выраженность кашлевого рефлекса, что может способствовать опасному накоплению мокроты, поэтому эти препараты не следует применять одновременно.

Часто возникающий вопрос при применении ацетилцистеина: можно ли применять этот препарат для комбинированной терапии с антибиотиками? Есть данные о том, что ацетилцистеин взаимодействует с антибиотиками, снижая их терапевтический эффект, что ставит под сомнение возможность и целесообразность их одновременного назначения.

Действительно, антибиотики для перорального применения могут взаимодействовать с тиоловой группой ацетилцистеина. Однако инактивация анти-

Інгаміст



кращий інгаляційний
муколітик прямої дії



Застосування
з 1-го дня хвороби

Руйнує дисульфідні
зв'язки мокротиння



биотиков при таком взаимодействии наблюдалась только в экспериментах *in vitro* при непосредственном смешивании препаратов. Проблема решается соблюдением режима приема лекарственных средств: интервал между приемом ацетилцистеина и антибиотиков должен составлять не менее 2 часов. Результаты исследований свидетельствуют, что комбинированная терапия ацетилцистеином и антибиотиками значительно ускоряет процесс выздоровления при инфекциях верхних дыхательных путей.

Важные моменты при использовании ацетилцистеина

Итак, о каких важных моментах следует помнить при назначении ацетилцистеина?

Как и при использовании любого лекарственного средства, при терапии ацетилцистеином необходимо придерживаться определенных правил.

- Ацетилцистеин, как и другие муколитики, рекомендуется принимать после еды. Это снижает риск нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта.

- Необходимо соблюдать режим назначения – последний прием ацетилцистеина должен быть не позднее 18 часов. При более позднем приеме препарата максимальное отхождение мокроты происходит в ночные часы.

- Через 30–60 минут после приема ацетилцистеина необходимо обеспечить дренаж бронхиального дерева, сделать дыхательную гимнастику или массаж. Это правило особенно актуально при использовании препарата у маленьких детей, у которых кашлевой рефлекс еще недостаточно развит, а муколитический эффект достигается особенно быстро. При лечении ребенка необходимо объяснить родителям важность дренажа легких и научить их необходимым приемам.

- Ни в коем случае нельзя сочетать применение муколитика и средств, угнетающих кашлевой рефлекс. При необходимости совместного назначения ацетилцистеина и антибиотиков следует выдерживать как минимум 2-часовой интервал между приемом этих препаратов.

Ацетилцистеин по праву занимает важное место среди лекарственных препаратов для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность ацетилцистеина при лечении кашля обусловлена высокой муколитической активностью (разжижением и выведением из бронхов вязкой, трудноотделяемой мокроты) и рядом терапевтически выгодных дополнительных эффектов (антиоксидантное, противовоспалительное, антиадгезивное действие). Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности ацетилцистеина, что делает его препаратом выбора в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей у пациентов всех возрастов.

Литература

1. Сергиенко О.М. Изучаем выбор современного потребителя. – Еженедельник Аптека, № 18 (839), 07.05.2012 г. – С. 10-11.
2. 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>
3. 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/>
4. Как победить кашель: рекомендации клинического провизора. – Еженедельник Аптека. – № 907 (36), 16.09.2013.
5. Беседина М.В. Ацетилцистеин – новый «старый знакомый». – Практика педиатра, декабрь 2007, № 5. – с. 64-66.
6. 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>
7. Wrotek S., Jedrzejewski T., Potera-Kram E., Kozak W. Antipyretic activity of N-acetylcysteine. Journal of Physiology and Pharmacology. 2011; 62 (6): 669-675.
8. 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/JCPS.408411.
9. 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.
10. 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.
11. 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



АНОНС

Науково-практична конференція

«Проблеми коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб»

11 червня 2015 року, м. Херсон

Організатори:

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2-а.

Тел.: (057) 370-61-79, 373-90-95.

Департамент охорони здоров'я Херсонської облдержадміністрації.