

Современные данные об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина при лечении детей с респираторной патологией

Ацетилцистеин уже более 50 лет широко используется в практической медицине (в том числе в педиатрии) как неферментный муколитик прямого действия. По химическому строению ацетилцистеин является предшественником L-цистеина и глутатиона. Производные L-цистеина в основе молекулы ацетилцистеина представлены реактивными сульфгидрильными группами, которые обеспечивают разрыв дисульфидных связей кислых мукополисахаридов густой слизи. Деполимеризация молекул мукопротеинов приводит к снижению вязкости слизи и ее адгезивности на эпителии дыхательных путей, в результате улучшается отхождение мокроты. Повышая мукоцилиарный клиренс, ацетилцистеин уменьшает адгезию патогенных микроорганизмов, что препятствует образованию и накоплению их токсинов в респираторной системе.

В качестве антиоксиданта ацетилцистеин (АЦЦ®) применяется в экспериментальных и клинических исследованиях. Как известно, неконтролируемая генерация активных форм кислорода и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран. Легкие наиболее уязвимы в этом отношении из-за интенсивности протекания свободнорадикальных реакций, провоцируемых непосредственным воздействием кислорода (инициатора окисления) и оксидантов, входящих в состав поллютантов воздуха (озона, диоксидов азота и серы и т.д.) в дыхательных путях.

Как донатор сульфгидрильных групп ацетилцистеин способствует связыванию свободных радикалов и прекращению дальнейшего разветвления реакций свободнорадикального окисления. Являясь донатором аминокислоты цистеина, ацетилцистеин способствует синтезу глутатиона, который угнетает выработку медиаторов воспаления (рис.).

Глутатион — трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Глутатион является ключевым фактором защиты от эндогенных и экзогенных токсических веществ (в том числе оксида азота, серы и других компонентов табачного дыма), нейтрализуя эти агенты за счет сульфгидрильной группы цистеина.

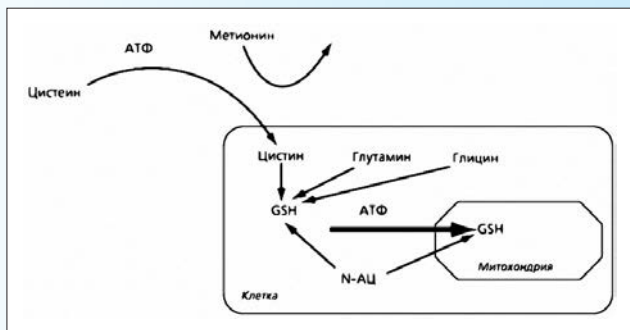


Рис. Роль ацетилцистеина в синтезе глутатиона: N-АЦ — ацетилцистеин; GSH — глутатион [1]

Поддержание адекватной концентрации глутатиона в межклеточной жидкости необходимо для предотвращения повреждающего действия токсических агентов, а его синтез, который осуществляется в печени и легких, определяется доступностью цистеина (две другие аминокислоты имеются в клетках в достаточном количестве).

Защита α_1 -антитрипсин от разрушения свободными радикалами, ацетилцистеин предупреждает развитие и прогрессирование эмфиземы легких.

Всасывание АЦЦ® при пероральном приеме происходит достаточно быстро: максимальная концентрация в крови лекарственного средства наблюдается через 1-3 часа. В организме препарат находится в связанном состоянии с белками на 50%. Элиминируется с мочой, в небольшом количестве выводится с калом.

Поскольку удельный вес респираторной патологии составляет около 60% в первичной заболеваемости детского населения, **важно рассмотреть роль АЦЦ® (ацетилцистеин) при данных заболеваниях.**

Кашель — основной симптом как острого, так и хронического бронхолегочного заболевания. Защитное действие кашля связано с потребностью очищения респираторного тракта от вязкого секрета, продуцируемого бокаловидными клетками мерцательного эпителия. Вязкость мокроты, недостаточный кашлевой рефлекс и ряд других причин могут приводить к неэффективности

кашля. Присоединение бактериальной инфекции меняет характер секрета от слизистого к слизисто-гнойному, что еще более затрудняет работу ресничек эпителия бронхов и нарушает эвакуацию мокроты. Неэффективность кашля обуславливает застой мокроты и нарушение вентилиционной функции бронхов, что наиболее опасно в раннем детском возрасте.

По данным европейских педиатров, производные ацетилцистеина являются одними из наиболее часто назначаемых лекарств у детей в возрасте младше 2 лет [2]. Ацетилцистеин может назначаться детям разных возрастных групп, включая новорожденных с 10-дневного возраста.

Курс лечения препаратом АЦЦ® при острых заболеваниях составляет 5-7 дней. Более длительное применение АЦЦ® показано при хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой мокротой, преимущественно слизисто-гнойного характера, под наблюдением врача.

Согласно результатам Кокрановского обзора 6 клинических испытаний (497 участников) отмечено муколитическую эффективность применения ацетилцистеина.

Результаты 34 исследований (n=2064) позволяют оценить безопасность использования муколитиков у детей, однако пациентов младше 2 лет в исследование было включено недостаточно.

Клиническое наблюдение за 30 детьми в возрасте от 4 мес до 1 года 10 мес с острыми и рецидивирующими бронхитами (n=15) и обострением бронхолегочной дисплазии (БЛД; n=15) на фоне приема ацетилцистеина в качестве муколитика продемонстрировало эффективность и безопасность его применения [3]. Эффективность применения ацетилцистеина в составе комплексной терапии острых, рецидивирующих и хронических (при обострении БЛД) бронхитов проявлялась уменьшением интенсивности и длительности кашля, повышением способности к откашливанию. У 2 детей с острым бронхитом в первом полугодии жизни при назначении 2,5 мл сиропа (раствор) ацетилцистеина 2 р/сут была отмечена парадоксальная бронхорея. Схожие проявления отмечены по результатам французской фармакологической системы [2], данный факт авторы связывали с эффектом высокой дозы препарата (в 2-3 раза превышает дозу, рекомендуемую детям старшего возраста, — 30-45 мг/кг против 15 мг/кг в сутки) [4].

Для оценки функционального состояния респираторного тракта проведена флоуметрия спокойного дыхания у 10 детей данной группы с острыми и рецидивирующими бронхитами, а также обострением БЛД. По данным исследования у пациентов через 4 ч после приема разовой дозы ацетилцистеина не было выявлено так называемого синдрома заболачивания, что подтверждалось отсутствием снижения объемных функциональных показателей. Уменьшение интенсивности и длительности кашля, повышение способности к откашливанию, а также нормализация флоуметрических параметров на фоне приема ацетилцистеина свидетельствовали об улучшении дренажной функции бронхов у пациентов раннего возраста [5].

Важно отметить еще одно важное свойство применения АЦЦ® в клинической практике — преодоление антибиотикорезистентности через разрушение биопленок. По некоторым оценкам, в общей сложности в организме человека насчитывается порядка 1014 микроорганизмов, организованных в подобные сообщества. Оказалось, что микробы, во-первых, предпочитают жить, будучи прикрепленными к твердой поверхности, нежели

свободно плавающими как в водной среде, так и в воздухе. Во-вторых, они организованы в биопленки, сбалансированные по видовому составу и функциональному распределению членов сообщества [6].

Биопленки включают около 60% хронических инфекций, выявляются у 30% больных со средним отитом, определяются в криптах миндалин, играют важную роль при остром среднем и хроническом холестоматозном среднем отите, а также при синусите, тонзиллите и аденоидите [5].

Ацетилцистеин (АЦЦ®), используемый в разных концентрациях, уменьшает бактериальную адгезию в разных анатомических участках [5]. Кроме нарушения адгезии бактерий к поверхности ацетилцистеин разрушает внеклеточные полисахариды биопленок, тормозит их синтез бактериями [7].

Ацетилцистеин (АЦЦ®) проявляет антибактериальную активность против *P. aeruginosa* и в концентрации 10 мг/мл полностью разрушает биопленки *P. aeruginosa* [8-10] и *H. pylori* [11], в комбинации с левофлоксацином разрушает биопленки MRSA и *Klebsiella pneumoniae* [12], в комбинации с линезолидом — биопленки *S. epidermidis* [13], *S. aureus* [9].

Таким образом, эффективность и безопасность применения ацетилцистеина (АЦЦ®) для лечения детей с респираторной патологией подтверждены многолетним клиническим опытом и клиническими исследованиями. Комплексное воздействие АЦЦ® на респираторный тракт включает муколитический, мукокинетический, антиоксидантный, антибактериальный и противовоспалительный эффекты.

Кроме того, востребованность АЦЦ® в педиатрической практике определяется таким немаловажным фактором, как наличие удобных для применения лекарственных форм с приятным для детей вкусом. Для детей младшего возраста предназначена новая форма АЦЦ® — готовый раствор, основными преимуществами которой являются удобство и возможность индивидуального дозирования препарата, отсутствие в его составе сахара и спирта, а также приятный запах и вкус.

Литература

1. Деньгин В.В. Перспективные направления клинического применения N-ацетилцистеина // Фарматека. — 2008. — 4: 48-52. <http://medi.ru/doc/195200412.htm>.
2. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. — 2013. — May 31; 5.
3. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Ацетилцистеин в педиатрической практике // ПМЖ. http://www.rmj.ru/articles_8951.htm.
4. Duijvestijn Y.C.M. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 9. — P. 1-22.
5. 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). — С. 67-72.
6. Биопленка или коллективное сообщество микроорганизмов <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=5x755-2-3ag-4a-5a-13ef-14bnx1>.
7. Olofsson A.C., Hermansson M., Elwing H. N-acetyl-L-cysteine affects growth, extracellular polysaccharide production, and bacterial biofilm formation on solid surfaces // Appl Environ Microbiol. — 2003. — Aug; 69 (8): 4814-22.
8. 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>.
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. Lea et al. In vitro efficacy of N-acetylcysteine on bacteria associated with chronic suppurative otitis media // Journal of Otolaryngology — Head and Neck Surgery. — 2014. — 43: 20. <http://www.journalofotolaryngology.com/content/43/1/20>.
11. 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.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i19/5632.htm>.
12. Mansouri et al. In vitro activity and durability of a combination of an antibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2013. — 1 (57): 621-625.
13. 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.