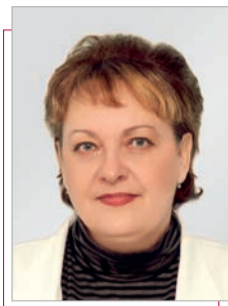


Раціональний вибір муколітика при респіраторних інфекціях

У практиці сімейного лікаря питання вибору раціональної схеми терапії гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) виникає щодня. В Україні щорічно на ГРІ хворіють 10-14 млн осіб, що становить 25-30% від усієї та майже 75-90% – від інфекційної захворюваності. Унаслідок такої високої поширеності цих захворювань у популяції, мабуть, жодний медичний захід не проходить без огляду сучасних рекомендацій щодо лікування ГРІ. Не стала виключенням і науково-практична конференція «Актуальні питання алергології та пульмонології в практиці сімейного лікаря», яка відбулася 26 лютого в Харкові.



У рамках програми заходу завідувач кафедри фізотерапії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочуєва відповіла на деякі питання, які стосувалися такого важливого аспекту ведення пацієнта з ГРІ, як оптимальний вибір муколітика.

? Які збудники найчастіше спричиняють ГРІ?

– У 90% випадків збудниками ГРІ є віруси (грипу, парагрипу, риновіруси, коронавіруси та ін.), і лише в 10% етіологію зумовлено бактеріальною інфекцією, найпоширенішими представниками якої є *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолітичний стрептокок групи А, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidophila pneumoniae* та *Moraxella catarrhalis*. У низці клінічних випадків вірусне захворювання в процесі перебігу може ускладнюватися приєднанням бактеріальної флори [1].

? Що лежить в основі виникнення кашлю при ГРІ?

– Механізм виникнення кашлю при респіраторних інфекціях складається з кількох етапів. Після інфікування організму внутрішньоклітинними та мембранними патогенами вони проникають в епітеліальні клітини слизової оболонки бронхів, після чого формується клітинна імунна відповідь. Пригнічення анаболічних та посилення катаболічних процесів в епітеліальних клітинах слизової оболонки бронхів призводить до пригнічення дихання, коагуляції та денатурації білків та інактивації ферментів. У разі подразнення рецепторів бронхіального дерева розвивається сухий непродуктивний, а при розпаді клітинних структур і наступній евакуації продуктів розпаду з бронхів – вологий кашель.

Ще одним важливим моментом в усвідомленні патогенезу продуктивного кашлю є розуміння властивостей і складу бронхіального секрету. Це складне утворення, яке має антибактеріальні властивості, складається з двох фаз: нерозчинної у воді (гель), представленої в основному муцинами, та розчинної (золю), до складу якої входять електроліти, білки та ферменти. У нормі співвідношення гелю до золю становить 1:1, але при інфекційно-запальних процесах це співвідношення змінюється в бік збільшення кількості гелю. Це призводить до порушень мукоциліарного транспорту та кліренсу, що, у свою чергу, стимулює кашель.

? Кашель у дітей викликає чи не найбільше враховувати при лікуванні в педіатричній популяції?

– Дихальні шляхи дітей мають свої фізіологічні особливості, які обов'язково необхідно враховувати при виборі препарату для лікування. Через гіперкринію з переважанням гелю над золю бронхіальний секрет у дітей характеризується більшою в'язкістю, що, у поєднанні з фізіологічно вузькими бронхами, слабкістю дихальної мускулатури та підвищеною гідрофільністю тканин, зумовлює вищий ризик розвитку бактеріально-асоційованих проявів ГРІ. Таким чином, у лікуванні продуктивного кашлю в молодшій віковій групі пацієнтів треба обирати лікарський засіб, який не тільки буде ефективно розріджувати мокротиння, але й запобігатиме формуванню бактеріальних біоплівків.

? На сьогодні для лікування кашлю використовують 3 основні групи препаратів: протикашльові, відхаркуючі та муколітики. Які з них найефективніше впливають на реологічні властивості бронхіального секрету та можуть безпечно використовуватися в різних вікових групах хворих?

– Безперечно, найбільший вплив на нормалізацію складу бронхіального секрету мають муколітики, які, розріджуючи слиз, полегшують його евакуацію війчастим епітелієм. З цієї групи варто окремо виділити ацетилцистеїн (АЦЦ®), який належить до муколітиків прямої дії. Його механізм полягає в розриві дисульфідних зв'язків патологічного слизу, що сприяє розрідженню мокротиння.

Перевагою вказаного препарату є швидкість настання ефекту, адже після утворення активного метаболіту в печінці він безпосередньо розріджує мокротиння, у той час як інші муколітики (амброксол, бромгексину гідрохлорид) для досягнення цього ефекту попередньо стимулюють келихоподібні клітини та секрецію слизу.

Швидкість настання дії ацетилцистеїну вивчалася в порівняльному дослідженні деяких відхаркувальних і муколітичних препаратів у дітей різних вікових груп із гострими та хронічними бронхолегеневими захворюваннями [2]. Усього в дослідження було включено 259 дітей із гострою і хронічною бронхолегеневою патологією у віці з перших днів життя до 15 років. З них 92 дитини отримували ацетилцистеїн (торгова назва АЦЦ®-100, АЦЦ®-200), 117 дітей – амброксол; 50 пацієнтів увійшли в групу порівняння (з них 30 був призначений бромгексину гідрохлорид, 20 – мукалтин). Препарати використовували в звичайних терапевтичних дозах, тривалість терапії складала від 5 до 15 днів. Оцінювали терміни появи продуктивного кашлю, зменшення його інтенсивності та терміни одужання.

У результаті проведених спостережень було встановлено, що найкращий клінічний ефект у дітей із гострим бронхітом був отриманий при використанні АЦЦ®. Так, на 2-гу добу після призначення цього засобу кашель ставав більш продуктивним, на 3-й день лікування зазначалося ослаблення кашлю та його зникнення на 4-5-й день прийому препарату. Призначення амброксолу призвело до значущого зменшення інтенсивності кашлю в половині дітей на 4-ту добу терапії, на 5-6-ту дитина зазвичай видужувала. Бромгексину гідрохлорид продемонстрував непоганий муколітичний ефект, проте сприяв поліпшенню реологічних властивостей мокротиння й зменшенню інтенсивності кашлю в середньому на 1-2 доби пізніше, ніж амброксол, і на 2-3 доби пізніше, ніж АЦЦ®. При призначенні мукалтину кашель був доволі вираженим упродовж 6-8 днів, а одужання наступало на 8-10-й день від початку захворювання.

? 65% бактеріальних інфекцій дихальних шляхів протікають із формуванням біоплівки. Чи впливає АЦЦ® на їх утворення?

– Ацетилцистеїн, який входить до складу лікарського засобу АЦЦ®, є однією з найменших молекул, які застосовуються в медицині, що забезпечує хороше проникнення крізь біомембрану і бар'єри та грає ключову роль у порушенні процесу бактеріальної адгезії.

АЦЦ® не просто впливає на формування бактеріальних плівок, він має найбільш вивчені властивості в цій області серед муколітиків. Ще в 1997 р. експериментально було встановлено, що нанесення цього препарату на поверхню біоплівки *Staphylococcus epidermiditis* руйнує її матрикс, що було підтверджено результатами електронної мікроскопії. При цьому прослідковується пряма кореляція між концентрацією АЦЦ® та ступенем руйнування матриксу. Мінімальна ефективна концентрація, яка інгібуюче впливає на бактеріальні біоплівки, дорівнює 2 мг/мл [3].

Також було доведено, що АЦЦ® зменшує продукцію екстрацелюлярного полісахаридного матриксу, руйнуючи навіть зрілі біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Helicobacter pylori*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Candida krusei* тощо [4].

? У разі інфекцій бактеріальної етіології необхідним вважається призначення антибіотика (АБ). Чи раціонально комбінувати антибактеріальні засоби з АЦЦ®?

– Антибактеріальна терапія значуще підвищує в'язкість мокротиння в результаті вивільнення ДНК при лізисі мікроорганізмів і лейкоцитів, тому покращання реологічних властивостей бронхіального секрету завдяки призначенню муколітиків прямої дії (АЦЦ®) є необхідною умовою успішного лікування.

Окрім того, густий полімерний матрикс бактеріальної біоплівки часто перешкоджає проникненню АБ. У такому разі ацетилцистеїн виступає як «провідник» АБ у вогнище запалення. Таким чином, АЦЦ® у комбінації з АБ проявляє синергічний ефект у подоланні механізмів захисту бактеріальних біоплівків та боротьби з полірезистентними видами патогенних бактерій.

У рандомізоване клінічне дослідження G. Bellomo та співавт. було включено 59 дітей із інфекціями респіраторного тракту (з них 22 – у віці <1 року, 28 – від 1 до 5 років і 9 – >5 років). Дітей було розділено на 2 групи: 1-ша група (n=30) отримувала АБ і АЦЦ®, 2-га (n=29) – АБ і плацебо. У ході дослідження було виявлено, що комбінація ацетилцистеїну з АБ достовірно зменшувала тривалість захворювання на 3 дні (p<0,03) [5].

Необхідно пам'ятати про певні особливості застосування АЦЦ® та АБ. Не рекомендується призначати ацетилцистеїн одночасно з тетрациклінами (крім доксицикліна), ампіциліном та аміноглікозидами. Для покращення ефективності та безпеки інтервал між прийомом АБ (пеніцилінів, цефалоспоринів та доксицикліну) та АЦЦ® має становити не менше 2 год [6].

? Які особливості застосування всіх муколітиків, та ацетилцистеїну зокрема, необхідно брати до уваги в разі їх призначення?

– Загальні рекомендації включають в себе додаткове рясне пиття та використання методів кінезіотерапії (дренажний масаж, рухливі ігри). Ще одним важливим моментом є час прийому препарату: всі муколітики бажано приймати до 18:00 [6].

? Чи можна приймати АЦЦ® у період вагітності та лактації?

– Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) включило ацетилцистеїн до категорії В безпеки при застосуванні у вагітних. Це означає, що клінічні дані щодо використання ацетилцистеїну вагітними обмежені. Доклінічні дослідження не виявили прямих або непрямих негативних впливів на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток.

Відсутня інформація щодо здатності АЦЦ® проникати в грудне молоко, тому приймати препарат під час годування груддю слід тільки після ретельної оцінки лікарем співвідношення користь/ризик.

? Чи має ацетилцистеїн ще якісь властивості крім муколітичних?

– Крім розрідження бронхіального секрету, впливу на бактеріальну плівку та потенціювання дії антибактеріальних засобів, АЦЦ® використовується як антидот при гострих отруєннях парацетамолом.

Ще однією важливою позитивною властивістю АЦЦ® є його антиоксидантний вплив, в основі якого лежать два основні механізми [7]:

- тіолова група ацетилцистеїну SH легко віддає водень, який знешкоджує вільні радикали, зв'язуючись із киснем;

- ацетилцистеїн активує синтез глутатіону, який є найважливішим представником антиоксидантної системи організму і сприяє нейтралізації токсинів.

Отже, основні ефекти АЦЦ®:

- прямиї муколітичний вплив на усі види мокротиння (слизову, слизово-гнійну та гнійну);
- запобігання появі та пригнічення розвитку сформованих бактеріальних біоплівків;
- антиоксидантний (пневмопротекторний) ефект;
- синергічний вплив на ефективність антибактеріальної терапії завдяки полегшенню проникнення АБ у місце локалізації збудника;
- легке проникнення крізь біомембрану та бар'єри, що зумовлено малими розмірами молекули;
- антидотні властивості завдяки інактивації нейтрофільного протеолізу і токсинів загиблих клітин та підвищенню рівня антипротеаз.

На вітчизняному фармацевтичному ринку АЦЦ®, ефективність та безпека якого доведені в ході контрольованих клінічних досліджень та тривалим досвідом використання в післяреєстраційному періоді, представлений компанією Sandoz в Україні. Препарат є безрецептурним і випускається в трьох лікарських формах: розчин орального, порошку для орального розчину та шипучі таблетки. Таке різноманіття форм передбачене для зручності прийому засобу різними віковими групами пацієнтів, адже АЦЦ® можна призначати навіть дітям починаючи з 2 років.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Анна Кирпач

4-09-АЦЦ-ОТС-0619

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

АЦЦ® з 1-го дня кашлю!³

НЕ ДАЙ МАЛЕНЬКОМУ КАШЛИКУ ВИРОСТИ



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2017



ПРЕПАРАТ
РОКУ 2018



- ✓ АЦЦ® - пряма дія на всі види мокротиння¹
- ✓ АЦЦ® зменшує адгезію бактеріальних збудників до слизових оболонок дихальних шляхів та руйнує бактеріальні біоплівки, підвищуючи ефективність дії антибіотиків²
- ✓ АЦЦ® Високий профіль безпеки⁴
- ✓ 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 бронхолегеневої 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 ознайомитися 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, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-90-АЦЦ-ОТС-0918.

SANDOZ A Novartis
Division