



N-ацетилцистеин (НАС). Новые возможности в лечении и профилактике bronхолегочных заболеваний у детей

К.М.Н. Н.Д. СОРОКА

В статье представлены данные о структуре заболеваемости и особенностях современного течения болезней органов дыхания (БОД) у детей Санкт-Петербурга. Определены основные причинные факторы, способствующие затяжному течению бронхолегочных болезней в детском возрасте. Дана краткая клиническая характеристика, сформулированы основные подходы к лечению затяжных и неблагоприятно протекающих БОД у детей. Приведены данные клинического опыта использования препарата N-ацетилцистеина (НАС) у детей. Отмечен высокий антиоксидантный и мукоактивный эффект различных лекарственных форм препарата в комплексном лечении бронхолегочных заболеваний у детей, дана характеристика новой, зарегистрированной лекарственной формы НАС – раствора для приема внутрь.

Заболевания органов дыхания в детском возрасте являются одним из наиболее актуальных разделов педиатрии и имеют как медицинское, так и социальное значение. Данные медицинской статистики за последние 20 лет наблюдения свидетельствуют о неизменно лидирующем положении болезней органов дыхания (БОД) в структуре педиатрической заболеваемости – ежегодно БОД составляют около половины всех болезней, свойственных детскому организму (рис. 1).

Анализ особенностей современного течения БОД у детей свидетельствует об отчетливой тенденции к увеличению числа больных с затяжными формами заболеваний, для которых характерно длительное завершение бронхолегочного процесса. По данным детского городского пульмонологического центра (ДГПЦ) Санкт-Петербурга, доля таких пациентов составляет более 80% (рис. 2).

Актуальность и медицинское значение затяжных БОД у детей

очевидны. Они нередко являются источником формирования хронических форм бронхолегочных заболеваний (распространенность хронической патологии у детей с затяжными и рецидивирующими БОД существенно выше, чем у редко болеющих, и составляет, по данным медицинских экспертов, 190–230 на 1000) [1]. Под клинической маской затяжного, длительно не разрешающегося воспалительного процесса могут скрываться самые разные бронхолегочные заболевания (аномалии и пороки развития, генетически обусловленные болезни легких, иммунодефицитные состояния, инородные тела дыхательных путей, дебют бронхиальной астмы и пр.). При затяжных бронхолегочных заболеваниях значительно чаще встречаются диагностические ошибки с последующей неправильной тактикой лечения, и поэтому любые длительно протекающие БОД требуют проведения дифференциального диагноза и углубленного обследования пациентов (инструментального, биохимического, иммунологического, аллергологического и пр.). Дети с затяжными вариантами



БОД чаще нуждаются в длительном врачебном наблюдении, а диагностический поиск, лечение и диспансерное наблюдение этой группы больных требуют больших экономических затрат (по данным отечественных экспертов, в Российской Федерации средние затраты на лечение тяжелых бронхолегочных процессов оцениваются в сумму, эквивалентную 1,6 млрд долл. США ежегодно) [2].

Важным условием реализации неблагоприятного течения БОД, как правило, служат фоновые и коморбидные состояния и заболевания ребенка. Особое значение в современных условиях могут иметь инфицированность туберкулезом, транзиторные отклонения в защитных системах организма, цилиарная дискинезия, соединительнотканная дисплазия, аномалия конституции. Следует учитывать и негативное влияние раннего оформления ребенка в детские дошкольные учреждения, повторные эпизоды острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), наличие очагов хронической инфекции (особенно рото-носоглоточной), наследственную отягощенность, экологические факторы и большое число прочих эндогенных и экзогенных предрасполагающих моментов.

Среди особенностей клинического течения тяжелых вариантов БОД следует отметить, что для большинства заболеваний характерен не тяжелый, но вялотекущий бронхолегочный процесс, в клинике которого преобладают продолжительный кашель и физикальная симптоматика (длительные хрипы и/или перкуторные изменения). Симптоматика поражения дыхательных путей при тяжелых БОД по данным ДГПЦ (Санкт-Петербург) представлена в таблице.

Лечение тяжелых форм заболеваний бронхолегочной системы, как правило, не противоречит общим принципам лечения БОД и складывается из этиотропной (в основном антибактериальной по показаниям), патогенетической и симптоматической терапии. Однако именно при тяжелых вариантах БОД нередко определяющее

значение может иметь патогенетическое лечение, направленное на узловые моменты, обуславливающие неблагоприятное течение заболевания.

Лечебная программа патогенетической терапии тяжелых форм БОД должна строиться индивидуально у каждого конкретного больного с учетом особенностей патогенеза, непосредственных причин, механизмов, ведущих симптомов заболевания, характера и особенностей течения, возраста, наличия осложнений. Эффективная терапия тяжелых БОД возможна только при выявлении и целенаправленном устранении причин, вызвавших неблагоприятное течение заболевания.

В исследованиях последних лет убедительно показано, что в основе патогенеза тяжелых, длительно не разрешающихся воспалительных процессов в легких могут лежать серьезные повреждения бронхолегочных структур, связанные с миграцией и апоптозом нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, с накоплением активных форм кислорода и свободных радикалов и с последующим окислительным повреждением протеинов, липидов и нуклеиновых кислот матрикса клеток легких [3]. При этом страдает и антиоксидантная защита организма вследствие снижения концентрации и активности одного из наиболее важных ее компонентов – глутатиона, синтез которого происходит главным образом в печени и легких. Наивысшая концентрация глутатиона зафиксирована в жидкости, покрывающей эпителий дыхательных путей, где его содержание в 100 раз превосходит уровень концентрации в плазме крови [4]. Глутатион является главным фактором защиты организма как от эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов), так и от экзогенных токсинов (сигаретного дыма, оксида азота, оксида серы, поллютантов и пр.). Одним из уникальных лекарственных средств патогенетического назначения при тяжелых и неблагоприятных формах течения брон-

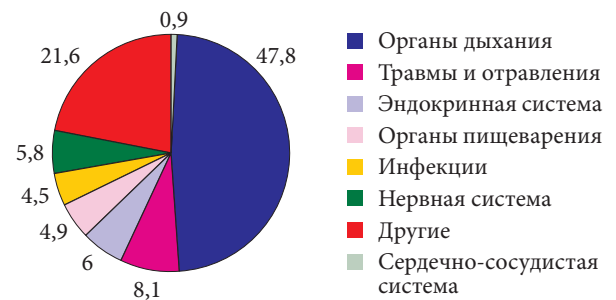


Рис. 1. Структура общей заболеваемости детей Санкт-Петербурга в 2011 г., %



Рис. 2. Динамика тяжелых вариантов течения болезней органов дыхания в 2003–2010 гг. (по данным ДГПЦ)

холегочных заболеваний у детей является препарат N-ацетилцистеина (NAC) Флуимуцил®, выпускаемый итальянской фармацевтической компанией Zambon Group. Это оригинальный препарат направленного действия, химическая основа которого представлена тиоловым соединением, непосредственно разрушающим полимеры слизи, с быстрым и выраженным муколитическим воздействием. Его мощный муколитический эффект известен давно и с успехом используется в клинической практике более 30 лет. Однако уточненные эффекты лечебного воздействия препарата, известные на сегодняшний день, значительно шире.

К основным фармакологическим эффектам NAC можно отнести следующие:

✓ Прежде всего, мощное антиоксидантное действие за счет тройного фармакологического эффекта:

- прямого антиоксидантного действия на свободные радикалы, поступающие в организм извне (экзогенные окислители: токсические дымы, табачный дым и другие за-



Таблица. Клиническая симптоматика поражения дыхательных путей при затяжных бронхолегочных заболеваниях у детей (по данным ДГПЦ)

Клинические симптомы	Количество больных, % (n = 120)
Кашель	40
Мокрота	27
Физикальная симптоматика	16
Бронхообструктивный синдром	9
Наличие всех симптомов	8

грязнители воздуха), за счет способности его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [4];

- непрямого антиоксидантного эффекта – путем стимуляции внутриклеточного синтеза глутатиона печени – основного фактора антиоксидантной защиты организма от воздействия эндогенных окислителей (метаболитов арахидоновой кислоты, миелопероксидазы активных фагоцитов, токсических эффектов лекарств и пр.). НАС – один из немногих лекарственных препаратов, способных увеличивать эндогенный пул глутатиона. Он легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин, являющийся предшественником глутатиона [5];
 - снижения продукции свободных радикалов и восстановления баланса между окислителями/антиокислителями и подавления формирования провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли альфа [4].
- ✓ *Выраженный секретолитический (разжижающий) эффект*, вызываемый свободной сульфгидрильной группой, которая разрывает межмолекулярные дисульфидные связи агрегатов гликопротеидов, превращая макромолекулы в микросоединения, легко удалимые из дыхательных путей. При этом препарат тормозит полимери-

зацию мукопротеинов, снижает вязкость, адгезивность, изменяет эластичность секретов, увеличивает их объем. За счет изменения параметров консистенции трахеобронхиального секрета оптимизируется функция мукоцилиарного транспорта, уменьшается степень повреждения бронхиального эпителия, дисфункция его цилиарной части [6].

- ✓ *Противовоспалительное действие* за счет способности Флуимуцила снижать адгезию бактерий и препятствовать колонизации микроорганизмов на поверхности слизистой дыхательных путей. Доказано, что длительный прием НАС является важным моментом профилактики вторичного инфицирования при хронических неспецифических заболеваниях легких [6].
- ✓ *Способность снижать активность эластазы* за счет сохранения контролирующего ее альфа-1-антитрипсина (ингибитора эластазы) от разрушающего воздействия окислителей (в крови и бронхолегочных секретах) и подавления пролиферации фибробластов. Предотвращение разрушения легочного эластина – профилактика необратимых морфологических изменений в бронхолегочных структурах [7].
- ✓ *Антитоксический эффект при отравлениях парацетамолом*. Парацетамол (ацетаминофен) – это часто применяемое болеутоляющее и жаропонижающее средство, способное вызывать при передозировке тяжелые поражения печени. При использовании терапевтических дозировок активный токсичный метаболит парацетамола инактивируется внутриклеточным глутатионом. Однако при введении высоких доз может отмечаться истощение печеночного глутатиона, что приводит к клеточным повреждениям и некрозу гепатоцитов. Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую антитоксическую активность

Флуимуцила за счет активации синтеза внутриклеточного глутатиона. В настоящее время Флуимуцил® зарегистрирован как официальный антидот при отравлениях парацетамолом. Следует также учитывать, что интервал между приемом парацетамола и началом лечения НАС должен быть как можно более коротким, предпочтительно не более 8–10 часов. Стандартная дозировка НАС при этом составляет 300 мг препарата на кг веса пациента в течение 20 часов и 15 минут.

В настоящее время, исходя из уникальных фармакологических свойств препарата и согласно данным многочисленных клинических исследований, НАС с успехом используется при разных бронхолегочных заболеваниях.

ДГПЦ Санкт-Петербурга располагает 35-летним опытом клинического использования НАС (препарат Флуимуцил®) у детей самого разного возраста (от 8 месяцев до 17 лет) в комплексном лечении наиболее распространенных клинических вариантов БОД, протекающих с явлениями мукостаза, дискринии и клиникой затяжного бронхолегочного процесса. Препарат пришел на смену ферментным лекарствам, которые широко использовались в качестве мукоактивных средств в 1970-е гг., но имели большое количество побочных эффектов. К 2010 г. в ДГПЦ НАС (Флуимуцил®) получили более 3500 пациентов.

С учетом нашего опыта, показания к применению НАС могут быть чрезвычайно широки. Его применение целесообразно практически при любых заболеваниях и патологических состояниях верхних и нижних дыхательных путей, протекающих с явлениями мукостаза и дискринии, нарушениями антиоксидантной системы, угрозой хронизации бронхолегочного процесса, вне зависимости от этиологии, характера и длительности течения болезни. Это могут быть:

- острые вирусные инфекции тяжелого течения, особенно с синдромом дыхательных расстройств, для которых харак-



- терны симптомы поражения эпителиальных клеток респираторного тракта с активным выбросом свободных радикалов, нарушение равновесия в системе «оксиданты/антиоксиданты»;
- ларинготрахеиты, трахеиты, бронхиты, бронхопневмонии любой этиологии, протекающие с нарушением реологических параметров мокроты (трудно отделяемой, густой, вязкой);
 - ателектазы легких бронхогенной природы, которые чрезвычайно часто осложняют течение БОД в детском возрасте (до 48%, по данным ДГПЦ Санкт-Петербурга), с нарушением дренажа приводящего бронха вследствие обтурации его образовавшимся секретом (применение НАС при ателектазах может быть альтернативой проведению бронхоскопического лечения);
 - затяжные, длительно не разрешающиеся БОД с дискрипическим вариантом нарушения бронхиальной проходимости;
 - обструктивные варианты БОД, включая бронхиальную астму, в тех случаях когда обструкция обусловлена и поддерживается нарушением секреции и/или мукоцилиарного транспорта;
 - хронические БОД в фазе обострения и/или ремиссии заболевания (с целью профилактики обострения, ограничения прогрессирования фиброзных изменений в легочной паренхиме, сохранения легочного комплаенса), в этих случаях рационален длительный прием препарата;
 - болезни мелких бронхов (бронхиолиты) (с целью восстановления бронхиальной проходимости мелких дыхательных путей, профилактики вторичного инфицирования и формирования облитерации);
 - вторичные бронхиты, развившиеся на фоне аномалий и генетически обусловленных заболеваний бронхолегочной системы, таких как муковисцидоз, первичные иммунодефициты и пр. (в качестве основного – базисного – лекарства);
 - проведение базисной терапии хронического обструктивно-го бронхита; хронической обструктивной болезни легких (GOLD – 2011).
- Кроме того, в последние годы мы имеем обнадеживающие результаты применения НАС при экзогенных аллергических и фиброзирующих альвеолитах у детей.
- Большим достоинством препаратов НАС является широкий спектр способов доставки лекарственных форм в организм. В зависимости от характера заболевания, особенностей его течения лекарственные формы Флуимуцила могут использоваться через небулайзер, через ультразвуковые ингаляторы, внутримышечно, в ходе лечебно-санационных бронхоскопий – эндобронхиально, местно, внутрь [7]. Рекомендованы следующие дозировки Флуимуцила в зависимости от лекарственной формы препарата:
- ингаляционно: взрослым – по 250 мг 1–2 раза в сутки, детям – по 125 мг 1–2 раза в сутки;
 - эндотрахеально: через бронхоскоп, интубационную трубку, трахеостому – по 1–2 мл раствора (для взрослых растворяют в 4 мл воды для инъекций 500 мг сухого вещества, для детей – 250 мг);
 - местно: для введения в околоносовые пазухи (в частности при риносинуситах), а также для промывания полостей после хирургических вмешательств в области носа и сосцевидного отростка – по 1–2 мл раствора (для взрослых растворяют в 4 мл воды для инъекций 500 мг сухого вещества, для детей – 250 мг).
- При заболеваниях носоглотки и уха закапывать по 2–4 капли в каждый носовой ход или наружный слуховой проход.
- Флуимуцил-антибиотик ИТ® – оригинальный препарат тиамфеникола глицинат ацетилцистеината. Он оказывает одновременно антибактериальный и муколитический эффект, действует на ведущие причинно значимые грамположительные микроорганизмы (особенно *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательные инфекции (*Haemophilus influenzae*). Препарат вводят внутримышечно

(взрослым – по 500 мг 2–3 раза в сутки; детям до 3 лет – по 125 мг 2 раза в сутки; 3–7 лет – по 250 мг 2 раза в сутки; 7–12 лет – по 250 мг 3 раза в сутки), применяют для ингаляций, аппликаций, промывания полостей. На сегодняшний день это единственный антибактериальный препарат в России, официально разрешенный для внутрисполостного введения.

При необходимости дозы могут быть увеличены в 2 раза (в первые 2–3 дня лечения в особо тяжелых случаях). Нельзя увеличивать дозу у недоношенных и новорожденных детей (для недоношенных и новорожденных детей до 2 недель средняя доза составляет 25 мг/кг в сутки), а также у пациентов старше 65 лет. Средний курс лечения Флуимуцилом не должен превышать 10 дней, однако при затяжных, хронических, некоторых тяжелых заболеваниях он может быть продлен.

В 2011 г. зарегистрирована новая лекарственная форма НАС – Флуимуцил® раствор для приема внутрь для взрослых и детей (активное вещество – ацетилцистеин). Форма выпуска – флаконы с мерным колпачком по 200 мл раствора. Взрослым рекомендовано принимать по 15 мл раствора (40 мг/мл) 1 раз в день, что соответствует 600 мг ацетилцистеина в день. Детям препарат дозируется следующим образом: детям от 2 до 5 лет – 2–3 мл 2 раза в день (соответствует 200–300 мг ацетилцистеина в день); детям от 6 до 14 лет – 4 мл раствора 40 мг/мл 2 раза в день (соответ-

Флуимуцил® является оригинальным, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных исследований, высокоактивным препаратом неспецифического комплексного воздействия с минимальным набором нежелательных эффектов и ограниченным числом противопоказаний.



— Антибиотик +
НАС
— Монотерапия
антибиотиком

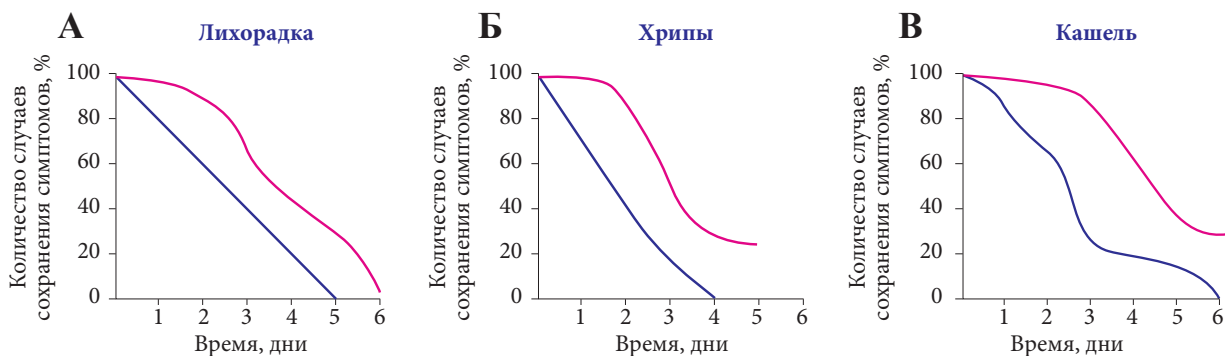


Рис. 3. Воздействие лечения N-ацетилцистеином (НАС) в дозе 100–300 мг/сут в сочетании с антибиотиком на А – лихорадку, В – хрипы, С – кашель у 50 детей с острыми респираторными заболеваниями по сравнению с монотерапией антибиотиком

стует 300–400 мг ацетилцистеина в сутки); детям старше 14 лет – 15 мл раствора для приема внутрь 40 мг/мл 1 раз в день (соответствует 600 мг ацетилцистеина в день). Препарат полностью соответствует по своим фармакологическим свойствам и эффективности другим лекарственным формам НАС. Однако он более удобен для использования в педиатрической практике, поскольку не требуется приготовления раствора (раствор для приема внутрь готов к употреблению), обладает улучшенными органолептическими свойствами. Кроме того, одна лекарственная форма может использоваться как взрослыми, так и детьми разного возраста. Опыт использования НАС (Флуимуцил®) в условиях ДГПЦ Санкт-Петербурга показал, что препарат имеет хороший профиль безопасности: не токсичен, мало аллергичен, хорошо переносится при длительном употреблении, повышает эффективность бронхолитиков, ингаляционных глюкокортикостероидов, может применяться одновременно с такими антибиотиками, как амоксициллин, эритромицин, доксициклин, тиамфеникол. В случае перорального приема других антибиотиков следует соблюдать 1–2-часовой интервал между препаратами для исключения возможного взаимодействия с тиоловой группой и нивелирования действия антибиотика. Следует отметить эффективность последовательного применения НАС до или после

других мукоактивных средств, а также в комбинации с мукокинетиками. В наших наблюдениях включение НАС в комплексную терапию позволяло быстро и эффективно восстановить нарушенную бронхиальную проходимость (как при эндоскопическом, так и при системном применении) практически при всех вариантах БОД и патологических состояниях, протекающих с явлениями мукостаза и дискринии, сократить сроки лечения, продолжительность госпитализации. Высокую безопасность ацетилцистеина в педиатрии подтверждают многочисленные исследования, в которых участвовали более 1000 детей от 2 месяцев до 13 лет, опубликованные в международной библиотеке Кокран в 2009 г. [8]. В ходе международных исследований также продемонстрировано, что Флуимуцил усиливает активность антибиотиков у детей при ОРВИ (рис. 3) [9]. Однако недопустимо сочетание НАС с препаратами, подавляющими кашлевой рефлекс (противокашлевыми средствами периферического и особенно центрального действия); с осторожностью, и только по специальным показаниям, следует применять препарат у детей раннего возраста (первых месяцев жизни), имеющих несовершенный кашлевой рефлекс, а также у детей с выраженным рвотным рефлексом, высоким риском аспирации. Противопоказания к назначению НАС относительно, это индивиду-

альная повышенная чувствительность к препарату, аллергические проявления на прием НАС; влажные бронхиты или патологические состояния, протекающие с обильным отхождением мокроты очень низкой вязкости (бронхорея), из-за опасности нарушения бронхиальной проходимости; заболевания, протекающие с нарушением кашлевого рефлекса или его отсутствием (на фоне органических и функциональных поражений центральной и периферической нервной системы, после черепно-мозговых травм, после оперативных вмешательств на центральной нервной системе и пр.); застойные бронхиты у детей с врожденными пороками сердца (до подбора адекватной сердечно-сосудистой терапии); тяжелая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения. Таким образом, в настоящее время НАС является оригинальным, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных исследований, высокоактивным препаратом неспецифического комплексного воздействия с минимальным набором нежелательных эффектов и ограниченным числом противопоказаний. Препарат может быть с успехом применен в педиатрической практике при большом числе легочных и непосредственно не связанных с поражением бронхолегочной системы заболеваний с индивидуальным подбором дозы и способа доставки лекарственной формы в организм пациента. *

педиатрия

Литература
→ С. 60