

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

**О.О. Речкіна**

## Місце муколітиків у педіатричній практиці

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.5(93):94-98; doi 10.15574/SP.2018.93.94

Показано принципи лікування кашлю у дітей та вимоги до препаратів, що застосовуються у педіатричній практиці.

Ефективність і безпека муколітичного препарату ацетилцистеїну підтверджені багаторічним клінічним досвідом і результатами численних досліджень. Комплексна дія на респіраторний тракт дитини, що включає муколітичний, мукокінетичний, антиоксидантний і протизапальний ефекти, дозволяє вважати ацетилцистеїн одним з перспективних муколітичних і пневмопротекторних засобів у лікуванні захворювань дихальних шляхів.

**Ключові слова:** кашель, муколітичні препарати, ацетилцистеїн.

### Place of mucolytics in paediatric practice

*O.O. Rechkina*

Yanovskyi National Institute of Phthisiology and Pulmonology NAMS of Ukraine, Kyiv

The article presents the principles of cough management in children and the requirements to drugs administered in the paediatric practice.

The efficiency and safety of acetylcysteine as mucolytic drug are confirmed by the long-term clinical experience and results of numerous researches. Integrated effect on the child's respiratory tract, including mucolytic, mucokinetic, antioxidant and anti-inflammatory effects, allows considering acetylcysteine as one of the promising mucolytic and pneumoprotective agent in the respiratory disease treatment.

**Key words:** cough, mucolytic drugs, acetylcysteine.

### Место муколитиков в педиатрической практике

*Е.А. Речкина*

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев

Показаны принципы лечения кашля у детей и требования к препаратам, применяющимся в педиатрической практике.

Эффективность и безопасность муколитического препарата ацетилцистеина подтверждены многолетним клиническим опытом и результатами многочисленных исследований. Комплексное действие на респираторный тракт ребенка, включающее муколитический, мукокинетический, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, позволяет считать ацетилцистеин одним из перспективных муколитических и пневмопротекторных средств в лечении заболеваний дыхательных путей.

**Ключевые слова:** кашель, муколитические препараты, ацетилцистеин.

На сьогодні кашель у дітей є провідною причиною звернення до лікаря — 50–70% батьків дітей до року та 30–60% дітей шкільного віку звертаються до педіатрів, сімейних лікарів, пульмонологів, алергологів, оториноларингологів саме з цього приводу. Кашель викликає серйозну тривогу у батьків, він призводить до значного погіршення якості життя як дитини, так і родини.

Фізіологічна роль кашлю як рефлекторного захисного механізму полягає в очищенні дихальних шляхів не тільки від секрету, але й від сторонніх речовин, які потрапляють в організм. Подразнення рецепторного апарату слизової оболонки дихальних шляхів та порушення необхідного для нормального дихання дренажу бронхіального дерева є причинами виникнення кашлю. При цьому у маленьких дітей непродуктивний характер кашлю частіше обумовлений підвищенням в'язкості бронхіального секрету, порушенням «ковзання» слизу по бронхіальному дереву внаслідок підвищення в'язкості секрету, недостатньої активності миготливого епітелію бронхів та неспроможністю внаслідок цього відкашляти мокротиння. Крім того, діти мають фізіологічні особливості дихальних шляхів, що

впливають на розвиток та прояви кашлю: фізіологічно більш в'язкий секрет (гіперкринія з переважанням фракції гелю над зоєм), слабкість дихальної мускулатури, вузькість просвіту бронхів, переважання ваготонії, що призводить до утрудненого відкашлювання, застою мокротиння, збільшення тривалості кашлю, легкого приєднання бактеріальної інфекції. Верхні дихальні шляхи є «вхідними воротами» для переважної більшості патогенних мікроорганізмів. Бар'єрна функція респіраторного тракту здійснюється за рахунок систем природного захисту, чинником очищення при цьому є кашель. Проте, будучи фізіологічним механізмом, кашель може швидко набувати патологічного характеру.

Ефективне лікування кашлю повинно полягати не у пригніченні кашлю, а в його «підсиленні», за умови переведення кашлю із сухого непродуктивного у продуктивний. Це призводить до покращення дренажної функції бронхів, відновлення прохідності дихальних шляхів, усунення подразнення слизової оболонки бронхів, припинення кашльового рефлексу.

При веденні хворого слід пам'ятати, що лікування кашлю показане лише у випадках,

коли він погіршує самопочуття і загальний стан пацієнта. Терапію треба розпочинати з усунення причини кашлю, її метою має бути лікування захворювання, що спричинило появу кашлю, а не тільки усунення самого симптому. Обов'язково слід приділяти увагу питанням якості повітря, яким дихає пацієнт, забезпечити адекватну регідратацію та вільне носове дихання. Обов'язковим є виважене ставлення лікаря до призначення препаратів, у жодному разі не вдаючись до шаблонного підходу, тобто необхідно дотримуватися лікарської безпеки — це не відмова від застосування ліків, а грамотне застосування необхідних ліків у потрібний момент. Хворому не можна призначати препарати, що гальмують кашльовий рефлекс, і Н1-блокатори 1 покоління (згущують мокротиння).

На сьогодні існує величезна кількість препаратів для лікування кашлю, на фармацевтичному ринку України їх зареєстровано понад 250 найменувань. Вони мають різний склад, різний механізм дії і, відповідно, показання для застосування. При цьому перевагу слід надавати найбільш ефективному та найбільш безпечному.

Саме до таких препаратів належить **АЦЦ® (ацетилцистеїн)**, який відомий вже понад 60 років і визнаний у багатьох країнах світу одним з найкращих муколітиків для застосування у дітей з двох років. Щороку відкриваються все нові механізми дії ацетилцистеїну.

Головна дія **АЦЦ®** — **це пряма муколітична дія**, він розріджує мокротиння. Препарат чинить пряму муколітичну дію, викликаючи зменшення в'язкості мокротиння за рахунок деполімеризації при розриві дисульфідних зв'язків протеогліканів бронхіального секрету. На тлі зменшення в'язкості й адгезивності мокротиння відбувається підвищення мукоциліарного кліренсу, тобто виразно проявляється додаткова **мукокінетична дія ацетилцистеїну**. **Пряма його дія забезпечує швидкий і виразний муколітичний ефект**. Відомо, що при дії різних муколітичних препаратів на мокротиння спостерігається до п'яти різних кроків від активації препарату в печінці до розрідження мокротиння. Чим же **АЦЦ®** відрізняється від інших препаратів? Оскільки препарат має прямий муколітичний ефект, йому потрібний лише один крок перетворень для розрідження мокротиння, тому він діє дуже швидко.

У дослідженні, проведеному проф. И.М. Кахновським і присвяченому оцінці ефективності впливу препарату **АЦЦ®** на властивості реоло-

гії мокротиння, було доведено, що його муколітична дія проявляється вже з **1-го дня лікування** і до 3-го дня досягає максимуму. Окрім впливу на розрідження та відходження мокротиння, покращується дренажна функція дрібних бронхів (це підтверджувалося даними функції зовнішнього дихання: збільшення миттєвої швидкості у момент виходу 25% об'єму до 3-го дня лікування). Було проведено порівняльне дослідження ефективності препарату **АЦЦ®** і деяких інших муколітиків (амброксолу і бромгексину), в результаті якого встановлено, що найкращий клінічний ефект у дітей з гострим бронхітом був отриманий при застосуванні препарату **АЦЦ®**. У хворих, що отримували амброксол або бромгексин, муколітичний ефект наставав у пізніші терміни від початку лікування. У періоді загострення бронхіальної астми при призначенні **АЦЦ®** у комплексній терапії найкращий ефект був досягнутий у дітей молодшої вікової групи. Водночас призначення **АЦЦ®** дітям у періоді ремісії бронхіальної астми при розвитку бронхіту, ускладненого бактеріальною інфекцією, безумовно, сприяло швидкому закінченню захворювання у всіх пацієнтів, що були під наглядом. Дуже важливим спостереженням була відсутність посилення бронхообструктивного синдрому у дітей з бронхіальною астмою на тлі прийому вказаного препарату. Небажаних ефектів і побічних реакцій у цьому дослідженні не виявлено.

Слід зазначити, що **АЦЦ® діє на будь-який вид мокротиння (від слизового до гнійного)**, яке знаходиться як у верхніх, так і у нижніх дихальних шляхах.

**АЦЦ®** підвищує синтез глутатіону у лімфоїдних клітинах слизових дихальних шляхів, сприяючи їх функціональному дозріванню і підвищуючи детоксикаційну активність клітинного апарату слизових оболонок.

Ацетилцистеїн також має **пряму і непрямую антиоксидантну активність**. Пряма антиоксидантна активність обумовлена здатністю вільних тіолових груп взаємодіяти з активними формами кисню. Кінцевим продуктом реакції стає дисульфід ацетилцистеїну. Непряма антиоксидантна активність **АЦЦ®** пов'язана з тим, що він грає роль попередника глутатіону. Глутатіон — трипептид, що складається з глутамінової кислоти, цистеїну і гліцину. Він є ключовим чинником захисту від ендогенних і екзогенних токсичних речовин (у тому числі оксиди азоту, сірки та інші компоненти тютюнового

диму), нейтралізуючи ці агенти за рахунок сульфгідрильної групи цистеїну. Підтримка адекватної концентрації глутатіону в міжклітинній рідині потрібна для запобігання дії токсичних агентів, а його синтез, що відбувається в печінці і легенях, визначається доступністю цистеїну (дві інші амінокислоти присутні у клітинах у достатній кількості). При зменшенні концентрації або підвищеній потребі в глутатіоні його рівень може бути збільшений за рахунок доставки цистеїну з екзогенного ацетилцистеїну. Унікальність цієї дії пов'язана з тим, що ввести ззовні активну форму цистеїну (L-цистеїн) неможливо через його низьку розчинність у воді, погане всмоктування в кишечнику і швидкий печінковий метаболізм. АЦЦ<sup>®</sup>, у молекулі якого активний ацетилрадикал пов'язаний з аміногрупою, дозволяє вирішити ці проблеми, забезпечуючи доставку цистеїну для підтримки належного рівня глутатіону в легенях.

Здатність ацетилцистеїну як **антиоксиданта попереджати захворюваність ГРВІ і підвищувати противірусний імунітет** була доведена у багатоцентровому плацебо-контрольованому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні. Автори встановили, що ацетилцистеїн не впливає на противірусний імунітет, але утримчує частоту маніфестних форм ГРВІ, зменшує виразність як респіраторних, так і загальних симптомів (головний біль, міалгію, артралгію). У групі хворих на ГРВІ, що отримувала ацетилцистеїн, захворювання перебігало значно легше, швидше наставало одужання. Ці ефекти ацетилцистеїну автори пояснюють антиоксидантною активністю і регулюючою дією на продукцію і вивільнення цитокінів, що обумовлює усю клінічну симптоматику ГРВІ.

Отже науково доведено, що окрім муколітичної дії, **АЦЦ<sup>®</sup> чинить антиоксидантний (пневмопротекторний) та дезінтоксикаційний** вплив і тим самим сприяє зменшенню інтоксикації та виразності запалення при респіраторних інфекціях, що зменшує тривалість періоду підвищеної температури тіла (лихоманки) та інтоксикації. Окрім того, застосування АЦЦ<sup>®</sup> непрямо підвищує противірусний імунітет та попереджає повторну захворюваність ГРВІ.

На сьогодні відомо, що переважна більшість бактерій існують у вигляді біоплівки. Доведено їх роль у розвитку рецидивних інфекцій (аденоїдити, хронічні тонзиліти, рецидивні бронхіти та отити тощо) та/або хронічних (муковіс-

цидоз, бронхоектатична хвороба легень, бронхолегенева дисплазія) захворювань у дітей, які в подальшому формують групу дітей з реконкурентними захворюваннями або дітей, що мають хронічну патологію органів дихання.

Також встановлено, що майже всі респіраторні патогени мають властивість формувати такі бактеріальні біоплівки. Найчастіше гострі респіраторні захворювання викликані вірусами. У дітей, у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями органів дихання, при повторних гострих інфекціях у 80–90% випадків має місце вірусно-бактеріальна асоціація та у 60% хворих розвиваються бактеріальні ускладнення, при яких і формуються ці біоплівки. Впливати на біоплівки можна шляхом використання антибіотиків (але тільки тих, що порушують структуру біоплівки або проникають усередину її) або препаратів, які блокують первинне осідання бактерії на слизових оболонках та інші етапи їх розвитку і формування. Саме АЦЦ<sup>®</sup> здатний як **протистояти формуванню та утворенню біоплівок**, так і забезпечити **руйнування життєздатних бактеріальних біоплівок**.

Ацетилцистеїн є **найдрібнішою молекулою**, що використовують у медицині (добре проникає через біомембрани і бар'єри): він порушує функціонування адгезивних протеїнів бактерій. Тому застосування **АЦЦ<sup>®</sup> з перших днів гострої респіраторної інфекції** призводить не тільки до швидкого зменшення кашлю у дитини, але й запобігає розвитку бактеріальних ускладнень та призначенню у подальшому антибіотика. Він зменшує виразність і тривалість симптомів інфекції, розчиняє і виводить слиз, знижує ризик формування бактеріально асоційованих ускладнень (риносинуситів та отитів), що дуже часто виникають у дітей, особливо дошкільного віку. У 1–2 день захворювання в дихальних шляхах утворюється мокротиння, але не відкашлюється, — виникає кашель, що розцінюється як сухий. Уже з першого дня кашлю слід починати прийом препаратів для розрідження в'язкого секрету, полегшення його відходження, зниження прилипання бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів та запобігання формуванню біоплівок. І саме тому призначати прийом **АЦЦ<sup>®</sup> треба з перших днів захворювання**.

Також встановлений позитивний вплив АЦЦ<sup>®</sup> на ендобронхіальну колонізацію бактерій. Препарат перешкоджає **адгезії (прилипанню) бактерій** до слизової оболонки ротоглотки,

яка є подальшим резервуаром інфекції в бронхах. Це є ще одним механізмом, завдяки якому застосування АЦЦ® зменшує частоту виникнення респіраторних інфекцій та ускладнень.

Якщо все-таки розвинулися бактеріальні ускладнення або запалення легень, що потребують призначення антибіотика, саме спільне застосування антибіотика та АЦЦ® сприятиме кращому проникненню антибіотика у вогнище запалення. АЦЦ® руйнує густий слиз, що вкриває біоплівку, та сприяє прямому проникненню антибіотика в осередок інфекції, тобто АЦЦ® виступає у ролі «провідника» антибіотика у місце запалення. Як результат — швидкий ефект лікування та одужання.

Таким чином, застосування АЦЦ® у перші дні захворювання виправдано з метою профілактики розвитку мукостазу, ускладнень у вигляді бронхіальної обструкції, а також швидкого перетворення сухого непродуктивного і малопродуктивного кашлю на вологий і продуктивний. Крім того, раннє призначення ацетилцистеїну сприяє зменшенню адгезії вірусів і бактерій до слизової оболонки бронхів і перешкоджає розвитку оксидативного стресу та інтоксикації.

Метааналіз 46 плацебоконтрольованих клінічних випробувань АЦЦ® при вживанні внутрішньо показав, що препарат чинив позитивну дію відносно кінцевих критеріїв оцінки і/або якості життя пацієнта в двох третинах досліджень. Це дозволяє широко рекомендувати АЦЦ® для лікування кашлю при захворюваннях респіраторного тракту.

При застосуванні будь-якого препарату, особливо у дитини, дуже важливо, щоб він був не тільки ефективним, але й безпечним. Інструкція до препарату свідчить про деякі побічні ефекти при застосуванні АЦЦ®. Проте за своєю структурою ацетилцистеїн є похідним природної амінокислоти цистеїну, у зв'язку з чим він має високий профіль безпеки та рекомендується до застосування для лікування кашлю з важким виділенням мокротиння у дітей навіть раннього віку (з двох років).

Доведена висока безпека застосування препарату у дітей, він не викликає збільшення об'єму мокротиння у легенях, при призначенні у дозах, що відповідають віку дитини, не викликає розвитку бронхоспазму та порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Основні побоювання щодо безпеки ацетилцистеїну в педіатрії стосувалися підвищення ризику бронхообструкції. Таке побічне явище

було зареєстроване в одному клінічному дослідженні (Leupold 1970), в якому ацетилцистеїн застосовувався у формі інгаляції в концентрації 20%.

Теоретично, існує вірогідність парадоксального посилення бронхореї на тлі застосування ацетилцистеїну у пацієнтів раннього віку, але у літературі такі епізоди не описані. Пояснення такого явища полягали не лише в гіперпродукції слизу за неможливості адекватного відтоку, обмеженого малим діаметром бронхів, але й ефектом дози. За даними французьких педіатрів, похідні ацетилцистеїну є одними з препаратів, що найчастіше призначаються в педіатричній практиці для лікування кашлю.

Постмаркетингове дослідження, в якому аналізувалася безпека ацетилцистеїну у 1905 дітей за період з 1980 по 2005 рік, показало, що рівень бронхопневмоніальних побічних явищ не перевищує 2,2%, навіть при внутрішньовенному застосуванні. **Безпека застосування АЦЦ® у дітей** підтверджена понад 20 дослідженнями із залученням 1080 хворих віком від 2 міс. до 13 років.

Одним з побічних ефектів препарату є шлунково-кишкові розлади: печія, нудота, диспепсія, діарея. При цьому більшість цих побічних явищ відзначалася при застосуванні ацетилцистеїну внутрішньовенно у великих дозуваннях як антидот при отруєнні парацетамолом. У хворих із захворюваннями дихальних шляхів частота побічних реакцій, яка вимагає відмови від терапії, не перевищує таку при прийомі плацебо. Добру переносимість АЦЦ® відмічають навіть у довгострокових дослідженнях із застосуванням доз, які багаторазово перевищують середньотерапевтичні.

Критичний аналіз періодичних звітів з безпеки лікарських засобів показав, що загальна оцінка користі і ризику застосування ацетилцистеїну, у тому числі у дітей, залишається сприятливою. Ацетилцистеїн широко використовують у стаціонарах і амбулаторних умовах, при цьому тривалість його курсового застосування варіює залежно від клінічної ситуації. Препарат застосовують коротким курсом у гострих випадках і пролонгованими курсами — при хронічних бронхітах на тлі вад розвитку бронхів, при муковісцидозі і синдромі Картагенера. Наразі не відомо яких-небудь тимчасових обмежень щодо тривалості прийому муколітичних препаратів (за наявності показань).

АЦЦ® має кілька форм випуску, що дозволяє використовувати його у дітей будь-якого

віку (з двох років): готовий розчин 100 та 200 мл, порошок для приготування розчину 100 мл, а також шипучі таблетки по 100 мг. Порошок або таблетки можна легко розчинити у чаї, компоті, соку або просто у воді — ефективність діючої речовини не змінюється. Розчин має приємний смак. Готовий розчин не містить барвників та цукру. Наявність такої форми дуже важлива, оскільки багато дітей не тільки не бажають приймати сироп, але й мають побічні реакції при прийомі цієї форми будь-якого препарату. При використанні розчину необхідну кількість препарату АЦЦ® легко відміряти за допомогою мірного ковпачка або шприца для дозування, які йдуть у комплекті з препаратом.

Наявність широкої лінійки препарату в різних дозах дозволяє рекомендувати препарат дітям з двох років з будь-яким смаком, точно дозувати препарат та досягати високого комплаєнсу.

Слід пам'ятати, що АЦЦ® призначається після прийому їжі. Для отримання більш швидкого муколітичного ефекту слід застосовувати додатковий прийом рідини. При призначенні антибіотика через рот прийом АЦЦ® бажано проводити через **дві години**.

Застосування ацетилцистеїну у пацієнтів раннього віку має свої особливості і проводиться з урахуванням ступеня виразності кашльового рефлексу, можливості здійснення постурального дренажу, а також при суворому дотриманні часу прийому препарату. Не рекомендується

застосування муколітика у дитини перед денним або нічним сном, щоб уникнути скупчення мокротиння в респіраторному тракті. У дітей будь-якого віку також слід дотримуватися режиму прийому: останній прийом має бути не пізніше 18:00. Застосування муколітиків перед сном є помилкою, оскільки у положенні лежачи починається активне відходження мокротиння, з'являється кашель, що посилює фізичні і психологічні страждання хворого. Важливо також через 30–60 хвилин після прийому муколітика організувати ефективний дренаж бронхіального дерева, відкашлятися, зробити дихальну гімнастику — це також служить активною терапією респіраторних захворювань. Муколітичний ефект АЦЦ® посилюється додатковим прийомом рідини. Категорично протипоказане одночасне призначення препаратів, що пригнічують кашльовий рефлекс.

Таким чином, **ефективність і безпека застосування АЦЦ®** у педіатричній практиці для лікування хворих з респіраторною патологією підтверджена багаторічним клінічним досвідом і численними дослідженнями. Комплексна дія ацетилцистеїну на респіраторний тракт дитини, що включає муколітичний, мукокінетичний, антиоксидантний і протизапальний ефекти, дозволяє вважати його одним з перспективних муколітичних і пневмопротекторних засобів у лікуванні захворювань як верхніх, так і нижніх дихальних шляхів.

*Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.*

4-78-АЦЦ-ОТС-0518

## ЛІТЕРАТУРА

1. Высочина ИЛ, Петренко ЛЛ, Дитятковский ВА. (2014). Кашель: дифференцированные подходы к лечению. Здоровье ребенка. 1 (52): 117–120.
2. Кахновский ИМ, Гостищева ОВ. (1997). Оценка влияния ацетилцистеина на реологические свойства мокроты. Клиническая фармакология и терапия. 6: 29–30.
3. Коровина НА. (2000). Кашель у детей. Пособие для врачей. Москва: Посад: 48.
4. Котенко К. (2013, окт.). Правильный выбор муколитиков: в помощь врачу общей практики. Здоров'я України. 20 (321): 28.
5. Крамарев СА. (2013). Дифференцированный подход к лечению кашля. Здоровье ребенка. 6 (49).
6. Намазова-Баранова ЛС, Давыдова ИВ. (2013). АЦЦ в педиатрической практике. РМЖ.
7. Овчаренко ЛС, Вертегел АО, Самохин ИВ. (2012). Кашель при хворобах органів дихання у дітей. Діагностика, лікування. Запоріжжя: Дике поле: 116.
8. Loftus R, Finlay D. (2016). Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. The Journal of Biological Chemistry. 291 (1) : 1-10.
9. Tung Chao, Haiping Wang, Ping-Chih Ho (2017). Mitochondrial Control and Guidance of Cellular Activities of T Cells. Frontiers in Immunology. 8 : 473.
10. Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. (2015). Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. Immunity. 42(3) : 406–417.
11. Yoon BR, Oh YJ, Kang SW, Lee EB, Lee WW. (2018, Jan). Role of SLC7A5 in Metabolic Reprogramming of Human Monocyte/Macrophage Immune Responses. Frontiers in Immunology. 25;9 :53.

## Сведения об авторах:

**Речкина Елена Александровна** — д.мед.н., ст.н.с., научный руководитель отделения детской пульмонологии и аллергологии Национального института фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины. Адрес: г. Киев, ул. Николая Амосова, 10.

Статья поступила в редакцию 25.03.2018 г., принята к печати 06.09.2018 г.