

УДК 616.24-008.41-053.2:615.233

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Ацетилцистеин: современные возможности применения в практике педиатра и семейного врача

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.7(95):69-76; doi 10.15574/SP.2018.95.69

В статье представлены современные данные о терапевтических возможностях применения ацетилцистеина в практике педиатра и семейного врача. Описаны его муколитические, антиоксидантные, противовоспалительные, противоифекционные, пульмопротекторные, антиканцерогенные и антитоксические свойства. Изучается применение ацетилцистеина при острой, затяжной, рецидивирующей и хронической респираторной патологии, сопровождающейся образованием вязкой мокроты; при воспалительных и невоспалительных заболеваниях, формирующихся в результате накопления свободных радикалов и снижения синтеза глутатиона; а также в качестве детоксиканта и универсального антидота при различных отравлениях и передозировке парацетамола.

Ключевые слова: фармакологические эффекты, ацетилцистеин, дети.

Acetylcysteine: modern possibilities for use in practice of pediatricians and family doctors

G.V. Beketova, O.V. Soldatova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents modern data on therapeutic possibilities of using acetylcysteine in practice of pediatricians and family doctors. Its mucolytic, antioxidant, anti-inflammatory, anti-infectious, pulmonary-protective, anti-carcinogenic and anti-toxic properties are described. The use of acetylcysteine has been studied in acute, prolonged, recurrent and chronic respiratory pathology accompanied by the formation of viscous sputum; in inflammatory and non-inflammatory diseases developing as a result of free radicals accumulation and decrease in glutathione synthesis; as well as a detoxifier and a universal antidote for various poisonings and paracetamol overdose.

Key words: pharmacological effects, acetylcysteine, children.

Ацетилцистеїн: сучасні можливості застосування у практиці педіатра і сімейного лікаря

Г.В. Бекетова, О.В. Солдатова

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

У статті наведено сучасні дані про терапевтичні можливості застосування ацетилцистеїну у практиці педіатра і сімейного лікаря. Описано його муколітичні, антиоксидантні, протизапальні, протиінфекційні, пульмопротекторні, антиканцерогенні та антитоксичні властивості. Вивчено застосування ацетилцистеїну при гострій, тривалій, рецидивній і хронічній респіраторній патології, що супроводжується утворенням в'язкого мокротиння; при запальних і незапальних захворюваннях, що формуються у результаті накопичення вільних радикалів і зниження синтезу глутатіону; а також у якості детоксиканта та універсального антидота при різних отруєннях та передозуванні парацетамолу.

Ключові слова: фармакологічні ефекти, ацетилцистеїн, діти.

4-17-АЦЦ-ОТС-1018

Информация для специалистов сферы охраны здоровья

Ацетилцистеин — производное аминокислоты L-цистеина (N-ацетил-L-цистеин) — является универсальным, доступным и мультифункциональным препаратом, который Всемирная организация здравоохранения включила в Перечень жизненно необходимых (т.е. препаратов у которых оптимальное соотношение эффективности, безопасности и цены) лекарственных средств [33]. Ацетилцистеин как химическое вещество был синтезирован A.L. Sheffner в 40-е годы прошлого века. А в 1950-е годы профессор В. Феррари открыл его способность разрывать дисульфидные связи мукополисахаридов слизи, что положило начало созданию нового класса препаратов — муколитиков. В 1960 году препарат был запатентован и с 1968 года началось его широкое использование в клинической практике [2,8,11].

Последующие фундаментальные исследования значительно расширили спектр фармакологических эффектов ацетилцистеина, и в настоящее время подтверждено его мощное антиоксидантное, противовоспалительное, противоифекционное, радио- и пульмопротектор-

ное, антиканцерогенное и антиоксическое действие. Указанные эффекты обосновывают целесообразность его использования не только при острых респираторных инфекциях, но и при хронических бронхитах, муковисцидозе, наследственных и интерстициальных, в том числе хронических обструктивных, заболеваниях легких (ХОЗЛ), а также при системном фиброзе, ВИЧ-инфекции, неврологических и гастроэнтерологических заболеваниях, в качестве универсального антидота при лечении отравлений органическими и неорганическими соединениями, в т.ч. тяжелыми металлами и ацетоаминофеном (парацетамолом) [18,21,26, 28,29].

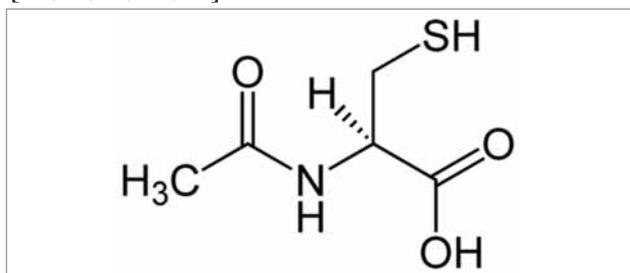


Рис. 1. Структурная формула ацетилцистеина

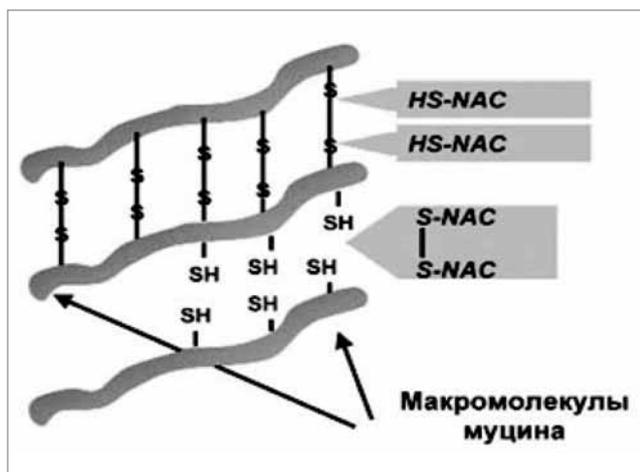


Рис. 2. Схема дисульфидных связей («мостиков») между молекулами муцинов мокроты при разрыве их молекулой ацетилцистеина

Химическая основа ацетилцистеина представлена тиоловым соединением, в структуре которого имеются свободные сульфгидрильные (-SH) группы (рис. 1).

Ацетилцистеин разрывает дисульфидные связи (мостики) муцинов (кислых мукополисахаридов) мокроты, уменьшая ее адгезивность, вязкость и улучшая реологические свойства, оптимизирует мукоцилиарный клиренс (эффективное очищение дыхательных путей (ДП), предупреждает повреждение эпителия бронхов и дисфункцию его цилиарной части (рис. 2).

Именно это вещество среди всего разнообразия мукоактивных средств является мощным муколитиком прямого действия, что обуславливает его широкое применение при респираторных заболеваниях с явлениями мукостаза, дискринии, а также при угрозе хронизации бронхолегочного процесса [1,5,7,10].

Широкие возможности применения ацетилцистеина также связаны с его хорошо изученным антиоксидантным действием — как прямым (обусловленным наличием свободной (-SH) тиоловой группы), так и непрямым (за счёт того, что он является предшественником важнейшего компонента антиоксидантной системы — глутатиона) [8]. В результате реакции деацетилизации ацетилцистеин превращается в цистеин, который участвует во внутриклеточном синтезе глутатиона в легких и печени, активно связывая свободные радикалы (ОН, H₂O₂ и O₂). Известно, что чрезмерный оксидативный стресс при любом воспалительном процессе приводит к окислительной модификации белков, липидов, ДНК с последующей гибелью клеток. Реактивные SH-группы ацетилцистеина связываются с окислитель-

ными свободными радикалами и нейтрализуют их, реализуя, в том числе, и противовоспалительный эффект. Антиоксидантное и противовоспалительное действие ацетилцистеина особенно важно при гриппе и других ОРВИ, протекающих с высокой температурой [1,23,27], поскольку респираторная система особенно чувствительна к повреждению свободными радикалами. Этому способствуют как высокая концентрация O₂ в легких, так и воздействие вдыхаемых экзогенных прооксидантов (табачный дым, поллютанты и пр.). При респираторных заболеваниях повышается синтез прооксидантов с высвобождением провоспалительных медиаторов и протеаз на фоне низкого уровня глутатиона, который подавляет выработку медиаторов воспаления, препятствуя прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций и обеспечивая пневмопротекторный эффект [12,21]. Пероральное применение ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут в течение 5 дней значительно увеличивает концентрации глутатиона в бронхоальвеолярном секрете, защищает эластин легких от воздействия окислителей, сохраняя достаточную активность альфа-1-антитрипсина (ингибитора эластазы), подавляет пролиферацию фибробластов, препятствует формированию необратимых морфологических изменений в бронхолегочной системе [23].

В исследованиях *in vitro* M. Mayer и M. Noble убедительно доказали свойства ацетилцистеина как клеточного протектора, защищающего олигодендроциты и фибробласты от гибели вследствие влияния различных неблагоприятных факторов [29]. Экспериментально было установлено, что ацетилцистеин предотвращает индуцированную программированную смерть (апоптоз) клеток эндотелия сосудов.

В последнее десятилетие во всем мире отмечается тенденция к рецидивирующему и/или затяжному течению респираторных заболеваний, распространенность которых, по данным Центра медицинской статистики МЗ Украины (2017), составляет 190–230 на 1000 детского населения. Это связано не только с возрастными особенностями иммунной системы у детей, отягощенной наследственностью и/или фоновыми заболеваниями, но и с неблагоприятным воздействием таких экологических факторов, как наличие токсических веществ во вдыхаемом воздухе (сигаретный дым, оксид азота и серы, поллютанты и пр.), которые способствуют накоплению в ДП активных форм

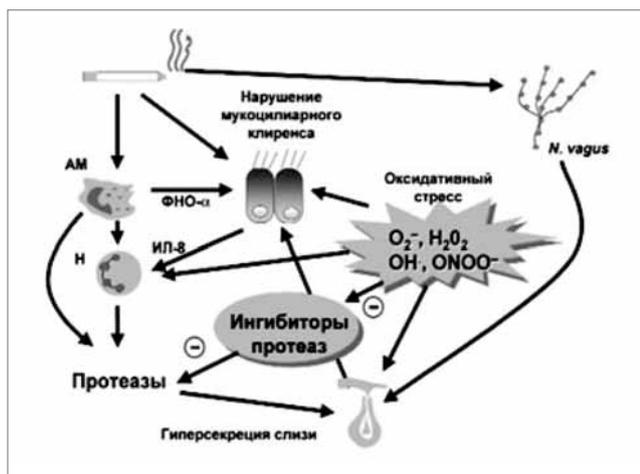


Рис. 3. Механизм развития нарушений мукоцилиарного клиренса при ХОЗЛ (AM — альвеолярный макрофаг, N — нейтрофил, ФНО-α — фактор некроза опухоли α, ИЛ-8 — интерлейкин 8, «-» — инактивация, n. vagus — волокна блуждающего нерва)

кислорода и свободных радикалов. Последние приводят к оксидативному повреждению белков, липидов и нуклеиновых кислот матрикса клеток легких, снижению концентрации глутатиона не только в печени и легких, но и в жидкости, покрывающей эпителий ДП. Оксидативный стресс активирует продукцию NF-κB, который стимулирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, приводя к усилению воспаления. Этот механизм играет ключевую роль в формировании такой социально значимой патологии, как ХОЗЛ [16,17].

Основным источником свободных радикалов при формировании ХОЗЛ является сигаретный дым, который включает более 4700 химических веществ. В одном вдохе сигаретного дыма и в 1 г смолы табака содержится свыше 1000 свободных радикалов, которые активируют нейтрофилы и макрофаги (главный источник эндогенных оксидантов), а также снижают уровень глутатиона в жидкости, покрывающей эпителий ДП (рис. 3) [16,25].

Признание ведущей роли оксидативного стресса в формировании и системных проявлениях ХОЗЛ стало обоснованием для широкого использования ацетилцистеина в их лечении с включением в руководство Глобальной инициативы по этой патологии, а также в рекомендации Американского торакального и Европейского респираторного обществ, поскольку терапевтическое действие препарата направлено на устранение гиперсекреции мокроты, оксидативного стресса и воспаления. Эти свойства объясняют благоприятные клинические результаты, достигнутые как при кратко-, так и долгосрочном использовании ацетилцистеи-

на у таких пациентов, особенно для профилактики обострений заболевания, значительного улучшения качества их жизни, увеличения показателя объема форсированного выдоха (ОФВ1) с хорошей переносимостью и минимальными побочными эффектами [25].

Как донатор тиоловых SH-групп, ацетилцистеин используют также для профилактики и лечения псевдомембранозного колита, обусловленного приемом антибиотиков. Известно, что данную патологию вызывают токсины А и В анаэробной бактерии *Clostridium difficile*, которые повреждают актиновый цитоскелет клеток, провоцируя окислительный стресс с уменьшением количества глутатиона и SH-групп и формированием жизнеугрожающих состояний [21].

Снижение антиоксидантной защиты и содержания глутатиона наблюдается также при тяжелых травмах и ожогах. Применение ацетилцистеина у таких больных способствует снижению у них частоты инфекционных осложнений и органной дисфункции, а у пациентов с гепаторенальным синдромом — улучшению фильтрационной функции почек [11,35].

Антиоксидантные свойства ацетилцистеина используют и в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне сепсиса, множественных травм, массивных трансфузий, аспирации, тяжелых пневмоний, утопления, острого панкреатита, жировой эмболии и др. В основе патологии лежит повреждение эндотелия, чрезмерный синтез свободных радикалов, снижение синтеза и активности глутатиона в жидкости, покрывающей эпителий ДП, повышение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны с развитием комплекса клинических, рентгенологических и физиологических нарушений без их связи с левопредсердной или легочной гипертензией. ОРДС имеет острое начало, признаки артериальной гипоксемии, резистентной к оксигенотерапии, диффузные инфильтраты в легких. Согласно данным метаанализа, для повышения индекса оксигенации и сердечного выброса, снижения длительности респираторной поддержки и эффективного купирования ОРДС в клинической практике широко применяется ацетилцистеин. Однако назначение даже высоких доз препарата (40–480 мг/кг/сут), к сожалению, не влияет на выживаемость таких больных [36].

Еще одним заболеванием, в терапии которого патогенетически оправдано использование ацетилцистеина, является облитерирующий

бронхиолит (ОБ), причинами формирования которого могут быть системные заболевания соединительной ткани, отравления ингаляционными токсическими веществами, трансплантация легких, сердца, костного мозга. В патогенезе ОБ ключевое место занимает повреждение эпителия бронхиол с прогрессирующим неконтролируемым воспалением в них. Учитывая антиоксидантное и противовоспалительное действия ацетилцистеина, использование его в высоких дозах (1800 мг/сут) приводит к значительному уменьшению одышки, кашля, увеличению ОФВ₁ [28,30].

Особый интерес представляет применение ацетилцистеина в лечении идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) — интерстициальной болезни легких неизвестной этиологии, с диффузным склерозом и фиброзом легочной ткани, отложением иммунных комплексов в капиллярах альвеол и образованием органоспецифических антител. Высокие дозы ацетилцистеина в комплексном лечении ИФА (на фоне глюкокортикоидов и цитостатиков) замедляют темпы снижения жизненной емкости, диффузионной способности легких и предотвращает формирование нежелательных эффектов иммуносупрессивной терапии [3,4].

Накоплен значительный опыт по использованию ацетилцистеина при муковисцидозе (МВ) — заболевании с генетически детерминированным дефектом трансмембранного регулятора МВ — белка, обеспечивающего транспорт ионов хлора через апикальную мембрану эпителиоцитов с системным нарушением функции экзокринных желез и накоплением густого, вязкого секрета. Сопутствующее воспаление с преобладанием отека приводит к обструкции ДП, а в последующем — к развитию бронхоэктазов и ателектазов. У таких больных в жидкости, покрывающей эпителий ДП, очень низкий уровень глутатиона и, вследствие избыточной секреции интерлейкина-8 эпителиальными клетками, несущими дефектный трансмембранный регулятор МВ, — большое количество нейтрофилов, которые синтезируют свободные радикалы. Назначение ацетилцистеина при МВ оказывает как выраженный прямой муколитический эффект, так и существенно повышает синтез глутатиона, снижает активность эластазы, уровень интерлейкина-8 и нейтрофилов в мокроте [6,9].

NB! Врачу на заметку. В отличие от муколитиков непрямого действия, которые влияют только на слизистую мокроту, ацетилцистеин

разжижает все виды мокроты (слизистую, слизисто-гнойную и гнойную), что обосновывает целесообразность его использования не только при острых, но и затяжных, и хронических заболеваниях респираторного тракта.

Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты ацетилцистеина (снижение экспрессии генов NF-κB активированных В-лимфоцитов и провоспалительных цитокинов), позволяет его применять для лечения многих инфекционных заболеваний, в частности, тяжелых форм гриппа. Ацетилцистеин ингибирует синтез провоспалительных цитокинов в эпителиоцитах легких, инфицированных высокопатогенными вирусами гриппа А (H5N1) и альвеолоцитах типа II при гриппе А и В [24].

В эксперименте на мышах, инфицированных штаммом А/PR8 (H1N1) вируса гриппа, адаптированным у мышей, ацетилцистеин продемонстрировал синергизм с озельтамивиром в защите животных от летальной инфекции со 100% выживаемостью при комбинированной терапии против 60% при лечении только озельтамивиром [23]. При этом отмечено уменьшение отека и уровня медиаторов воспаления (IL-6, IL-1β, TNF-α и CXCL-10) в бронхоальвеолярном секрете и снижение активности миелопероксидазы нейтрофилов на фоне подавления экспрессии TLR4 и мРНК TLR4 в легких [35].

Не так давно появились данные о комплексном влиянии ацетилцистеина на состояние иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным М. Roederer и соавт. [32], у пациентов со СПИДом существует зависимость тяжести инфекционных осложнений от степени снижения уровня глутатиона. При его низком уровне усиливается оксидативный стресс, что приводит к развитию инфекционных осложнений. Кроме того, развитие СПИДа в значительной степени обусловлено вызванным ВИЧ недостатком цистеина, что отрицательно влияет на внутриклеточное содержание глутатиона, IL-2-зависимую пролиферацию Т-лимфоцитов и активацию фактора транскрипции NF-κB. Таким образом, ацетилцистеин, являясь донатором цистеина, восстанавливает уровень глутатиона у ВИЧ-инфицированных пациентов и предотвращает формирование тяжелых инфекционных осложнений [32].

В исследованиях О. Veloqui и соавт. [13] было доказано протективное влияние ацетилцистеина на функцию печени при лечении интерфероном больных вирусным гепатитом С.

Пациентам в течение 4 месяцев назначали ацетилцистеин перорально в дозе 600 мг в сутки в сочетании с α -интерфероном, что значительно снижало активность трансаминаз, а через 5–6 месяцев у 41% больных их уровень полностью нормализовался на фоне восстановления содержания глутатиона в клетках.

Заслуживает внимания применение ацетилцистеина в неврологической практике у пациентов с нейродегенеративными процессами, прогрессирование которых обусловлено избыточной продукцией свободных радикалов. Получены данные о значительном снижении миоклонуса и нормализации соматосенсорно-индуцированных потенциалов у пациентов с прогрессирующей миоклонической эпилепсией типа Unverricht-Lundborg и болезнью Паркинсона, а также при гипоксических повреждениях мозга у новорожденных [10,11,14].

Однако традиционно ацетилцистеин используется при острых и хронических респираторных заболеваниях, в том числе бактериальных, связанных с формированием микробных сообществ — биопленок. Многочисленные исследования последних лет подтвердили высокую активность ацетилцистеина в отношении формирования и разрушения зрелых биопленок, состоящих из микроорганизмов, чрезвычайно способных к самовоспроизводству на биологических поверхностях, что позволяет им выживать в неблагоприятных условиях. Образование биопленок и синтез факторов вирулентности микроорганизмов регулируются феноменом «чувство кворума» (quorum sensing), который находится под контролем ряда генов. Ацетилцистеин ингибирует экспрессию этих генов и угнетает формирование биопленок. Важно подчеркнуть, что ацетилцистеин — самая мелкая молекула, используемая в медицине, благодаря чему он легко проникает через биомембраны и барьеры, включая плацентарный барьер, а также мукополисахаридные матрицы биопленок, предупреждая их образование, нарушает функционирование адгезивных протеинов *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*, *Helicobacter pylori*, *E. faecalis*, *Candida albicans*, *Candida krusei* и др., уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, разрушая даже **ЗРЕЛЫЕ!** биопленки [15,18,20,31].

Часто микроорганизмы биопленки устойчивы к факторам иммунитета хозяина и антибактериальным препаратам именно из-за медлен-

ного или неполного проникновения последних в самые глубокие слои биопленки. Это способствует не только хронизации, но и невозможности контролировать инфекции, связанные с имплантированными медицинскими устройствами: ортодонтическими, нефрологическими, кардиологическими, а также трансплантатами, аппаратами искусственного дыхания и пр. Способность ацетилцистеина проникать во все слои биопленок и разрушать слизь позволяет доставить антибиотик в очаг воспаления, увеличить эффективность антибиотикотерапии и предупредить формирование антибиотикорезистентности [10,31,34].

NB! Врачу на заметку. *Антибактериальная терапия значительно повышает вязкость мокроты в результате высвобождения ДНК при лизисе микробных тел и лейкоцитов, поэтому при респираторной патологии на фоне антибиотикотерапии необходимо улучшать реологические свойства мокроты и облегчать ее отхождение, назначая муколитик прямого действия ацетилцистеин для сокращения длительности болезни.*

Особый интерес вызывают исследования эффектов применения ацетилцистеина при лечении инфекций, вызванных *Helicobacter pylori* (Н.р.). Этот патоген формирует биопленки, что играет важную роль в его быстро развивающейся устойчивости к антибактериальной терапии. В рандомизированном контролируемом исследовании Sammarota и соавт. [15] 40 пациентов с Н.р.-ассоциированными заболеваниями, полирезистентными к антихеликобактерной терапии, принимали перорально 600 мг ацетилцистеина до использования эрадикационного курса. В результате у 65% больных была отмечена эрадикация Н.р. Также было показано снижение вязкости слизи и повышение ее проницаемости для антибиотиков, что привело к преодолению лекарственной резистентности и разрушению сформированных (зрелых) биопленок Н.р.

Биопленки представляют серьезную проблему в отделениях интенсивной терапии при использовании у пациентов сосудистого катетера, что значительно увеличивает продолжительность болезни и частоту летального исхода. Исследования El-Feky и соавт. [20] показали эффективность ацетилцистеина в сочетании с антибактериальными препаратами в ингибировании развития биопленок *S. aureus*, *S. epi-*

dermidis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris.

На сегодня хорошо изучено и антитоксическое действие ацетилцистеина, в том числе неспецифическое токсикотропное (физико-химическое взаимодействие с различными токсичными веществами) и токсикокинетическое (увеличивает скорость распада токсичных веществ). Указанные эффекты возможны благодаря активизации синтеза глутатиона, который является важным фактором химической детоксикации. Данные свойства позволяют использовать ацетилцистеин при отравлениях самыми различными веществами: фенолами, альдегидами, акролеином, который содержится в табачном дыме, автомобильных выхлопах, жареной пище, при лечении цитостатиками. На сегодня при остром отравлении парацетамолом (ацетаминофеном) ацетилцистеин является единственным эффективным антидотом, который предотвращает разрушение гепатоцитов, развитие острой печеночной недостаточности и летального исхода [10,11,19].

Согласно Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand, для терапии острого отравления ацетаминофеном ацетилцистеин вводят в виде трехстадийной инфузии [22]:

Детям с массой тела до 20 кг:

- 150 мг/кг ацетилцистеина в 3 мл/кг 5% глюкозы в течение 15 минут;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы в течение 4 часов;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы 8 часов;
- затем 50 мг/кг в 7 мл/кг 5% глюкозы в течение 8 часов.

Детям с массой тела >20 кг:

- 150 мг/кг ацетилцистеина в 100 мл 5% глюкозы в течение 15 минут;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 4 часов;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 8 часов;
- затем 50 мг/кг в 250 мл 5% глюкозы в течение 8 часов.

Ацетилцистеин обладает также антиканцерогенным действием благодаря своей антиоксидантной активности, модуляции метаболизма и митохондриальных путей, индукции репарации ДНК, ингибированию генотоксичности и клеточной трансформации, модуляции путей передачи сигналов, регуляции

выживаемости клеток и апоптоза, противовоспалительной активности, иммунологическим эффектам, влиянию на прогрессирование клеточного цикла, антиангиогенетической активности и ингибированию метастазирования [10,11,21].

Фармакокинетика ацетилцистеина. При пероральном приеме препарат быстро всасывается в кишечнике, после чего метаболизируется в печени, где в результате деацетилизации образуется цистеин. Максимальная концентрация ацетилцистеина в плазме крови наблюдается через 1–3 часа. Действие препарата начинается через 30–90 мин после введения и сохраняется в течение 2–4 часов. Поэтому пациентам с респираторной патологией очень важно соблюдать время приема препарата с учетом двигательной активности и времени сна. После приема ацетилцистеина и наступления муколитического эффекта пациенту необходимо обеспечить активный бронхиальный дренаж. В связи с этим больным не рекомендуется прием препарата перед сном, а через 30–90 минут необходимо провести дыхательную гимнастику либо вибрационный массаж для обеспечения откашливания мокроты. Особенно важно обеспечить бронхиальный дренаж детям раннего возраста, которые имеют несовершенный кашлевой рефлекс, а также пациентам с высоким риском аспирации. Препарат выводится почками и через кишечник.

Во многих странах, в том числе и в Украине, среди препаратов, содержащих ацетилцистеин, хорошо себя зарекомендовал препарат АЦЦ® компании Sandoz. Согласно инструкции показаниями для применения препарата являются лечение острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы, при которых необходимо уменьшение вязкости мокроты, улучшение ее отхождения и отхаркивания. АЦЦ® представлен широким ассортиментом форм и дозировок (как детских, так и взрослых), что обеспечивает удобство выбора для врача и пациента. Препарат разрешен к применению у детей с двух лет. В педиатрической практике особое значение имеет лекарственная форма и органолептические свойства продукта, поэтому заслуживает внимания раствор оральный.

При лечении бронхолегочных заболеваний суточная доза ацетилцистеина составляет 10–20 мг/кг, или в зависимости от возраста:

- детям с 14 лет и взрослым — 400–600 мг в 2–3 приема;

- детям с 6 до 14 лет — 300–400 мг в 2 приема;
- детям с 2 до 5 лет — 200–300 мг в 2 приема.

При острых неосложненных респираторных заболеваниях препарат назначают на 5–7 дней. Возможно курсовое лечение до шести месяцев в случае наличия осложнений или при хроническом течении болезни.

Редко при использовании ацетилцистеина возможны побочные действия:

- — со стороны желудочно-кишечного тракта — стоматит, тошнота, рвота, диарея, изжога;
- со стороны центральной нервной системы — головная боль, шум в ушах;
- со стороны сердечно-сосудистой системы — артериальная гипотензия, учащение сердцебиения;
- аллергические реакции — бронхоспазм (особенно при гиперреактивности бронхов), сыпь и зуд кожи.

Противопоказания к назначению ацетилцистеина:

- индивидуальная повышенная чувствительность и аллергические реакции;
- бронхиты, протекающие с обильным отхождением мокроты с очень низкой вязкостью (бронхорея);
- заболевания, протекающие с нарушением кашлевого рефлекса или его отсутствием (при поражении центральной и периферической нервной системы);
- застойные бронхиты у детей с врож-

денными пороками сердца (до подбора адекватной сердечно-сосудистой терапии);

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- легочное кровотечение или кровохарканье;
- гапатиты и почечная недостаточность у детей из-за угрозы накопления азотсодержащих продуктов.

Таким образом, ацетилцистеин:

- 1) имеет доказанный прямой муколитический эффект;
- 2) предотвращает формирование и разрушает зрелые микробные биопленки;
- 3) является мощным антиоксидантом (пневмопротектором);
- 4) проявляет свойства универсального антидота;
- 5) действует на все виды мокроты.

Преимущества и широкий спектр терапевтического действия ацетилцистеина обосновывают целесообразность его применения при острой, затяжной, рецидивирующей и хронической респираторной патологии, сопровождающейся образованием вязкой мокроты; при воспалительных и невоспалительных заболеваниях, формирующихся в результате накопления свободных радикалов и снижения синтеза глутатиона; а также в качестве детоксиканта и антидота при различных отравлениях и передозировке парацетамола. Препарат хорошо переносится, не имеет клинически значимых побочных явлений и используется у детей с 2-летнего возраста и взрослых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батагов СЯ. (2014). Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых. Лечащий врач. 10: 21–27.
2. Волков ИК. (2011). Медикаментозная терапия кашля у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. <https://cyberleninka.ru/article/n/medikamentoznaya-terapiya-kashlya-u-detey>
3. Гаврисюк ВК. (2011). Фиброзирующие альвеолиты: диагностика и принципы терапии. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. Спецвипуск: 5—12. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-637/Fibrozi-ruyushchie-alveolity-diagnostika-i-principy-terapii>
4. Давыдова ВМ. (2010). Интерстициальные болезни легких у детей. <http://mfvt.ru/intersticialnye-bolezni-legkix-u-detey/>
5. Косенкова ТВ, Булатова ЕМ, Резванцев МВ, Тюкавина АВ. (2011). Использование N-ацетилцистеина в комплексном лечении заболеваний нижних дыхательных путей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 6. <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-n-atsetiltsisteina-v-kompleksnom-lechenii-zabolevaniy-nizhnyh-dyhatelnyh-putey-u-detey>
6. Симонова ОИ, Горинова ЮВ. (2014). Сравнительная характеристика известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. Педиатрическая фармакология. 11(6):96—103. <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnye-harakteristiki-izvestnyh-mukolitikov-v-bazisnoy-terapii-mukovistsidoza-u-detey>
7. Симонова ОИ. (2010). Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей. <https://medi.ru/info/6798/>
8. Симонова ОИ. (2013). Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. Вопросы современной педиатрии. 12(4):136—141.
9. Сорока НД. (2008). Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. Вопр. совр. педиатрии. 7(4): 111—115.
10. Сорока НД. N-ацетилцистеин (НАС) (2013). Новые возможности в лечении и профилактике бронхолегочных заболеваний у детей. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 1. http://umedp.ru/articles/natsetiltsistein_nas_novye_vozmozhnosti_v_lechenii_i_profilaktike_bronkholegochnykh_zabolevaniy_u_de.htm
11. Чикина СЮ, Чучалин АГ. (2013). N-ацетилцистеин: Все ли возможности мы используем//Практическая пульмонология.

- <https://cyberleninka.ru/article/n/n-atsetiltsistein-vse-li-ozmozhnostimy-ispolzuem>
12. Allen J, Bradley RD. (2011, Sep). Effects of oral glutathione supplementation on systemic oxidative stress biomarkers in human volunteers. *J. Altern Complement Med.* 17(9):82733. PubMed: PM21875351
 13. Belouqui O, Prieto J, Suarez M et al. (1993). N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J. Interferon Res.* 13: 279—282.
 14. Bonifacio SL, Glass HC, Peloquin S, Ferriero DM. (2011). A new neurological focus in neonatal intensive care. *Nat. Rev. Neurol.* 7:485—494.
 15. Cammarota, Branca G, Ardito F, Sanguinetti M, Iarino G, Clanci R, Torelli R et al. (2010). Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 8:817—820.
 16. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, Matera MG. (2015). Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 24:451—461.
 17. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P et al. (2015). Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. *Chest.* 147(4):894—942.
 18. Dinicola S, Grazia S DE, Carlomagno G, Pintucc JP. (2014). N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 18: 2942—2948.
 19. Ebrahimil M, Mousavi SR, Toussi AG, Reihani H, Bagherian F. (2015). Comparing the Therapeutic Effectiveness of N-acetylcysteine with the Combination of N-acetyl-Cysteine and Cimetidine in Acute Acetaminophen Toxicity: A Double-Blinded Clinical Trial. *Electronic Physician (ISSN: 2008—5842).* <http://www.ephysician.ir> -2015.
 20. El-Feky MA, El-Rehewy MS, Hassan MA, Abolella HA, Abd El-Bake RM, Gad GF. (2009). Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol J Microbiol.* 58:261—267.
 21. Fiorentini C, Falzano L, Rivabene R, Fabbri A, Malorni W. (1999). N-acetylcysteine protects epithelial cells against the oxidative imbalance due to *Clostridium difficile* toxins. *FEBS Lett.* 453(1—2): 124—8.
 22. Frank F S Daly, John S Fountain, Lindsay Murray, Andis Graudins, Nicholas A Buckle. (2008, March). Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand -explanation and elaboration A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *The Medical Journal of Australia.* 188; 5: 296—301.
 23. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, Timpanaro R, Castro A. (2007). N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 20: 349—354.
 24. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, Leutz A, Langer K, Doerr HW, Cinatl Jr J (2012). N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem. Pharmacol.* 79:413—420.
 25. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2014). Available from <http://www.goldcopd.org/>. Last accessed on April 16, 2014.
 26. Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, Desantis SM, Kryway E, Hartwell KJ et al. (2012, Aug 1). A doubleblind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *Am J Psychiatry.* 169(8):805—12. PubMed: PM22706327
 27. Huia DS, Leea N, Chanc PK, Beigeld JH. (2018). The role of adjuvant immunomodulatory agents for treatment of severe influenza. *Antiviral Research.* 150: 202—216.
 28. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A et al. (2008). Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 178:592—604.
 29. Mayer M, Noble M. (1994). N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic factor-mediated cell survival in vitro. *Proc Nat Acad Sci USA.* 91(16): 7496—7500.
 30. National Clinical Guideline Centre. Idiopathic pulmonary fibrosis. The diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis (Clinical guideline; no. 163). (2013). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE):32.
 31. Naves P, Del Prado G, Huelves L, Rodriguez-Cerrato V, Ruiz V, Ponte MC et al. (2010). Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia Coli* strains. *Journal of Hospital Infection.* 76: 165—170.
 32. Roederer M, Staal FJ, Ela SW, Herzenberg LA, Herzenberg LA. (1993). N-acetylcysteine: potential for AIDS therapy. *Pharmacology.* 46:121—129.
 33. WHO Model List of Essential Medicines (19th List) (PDF). World Health Organization. April 2015. Archived (PDF) from the original on 13 December 2016. Retrieved 8 December 2016
 34. Yanping Pei, Huan Liu, Yi Yang, Yanwei Yang, Yang Jiao, Franklin R. Tay et al. (2017, Dec.). Biological Activities and Potential Oral Applications of N-Acetylcysteine: Progress and Prospects. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* Volume 2018, Article ID
 35. Zhang RH, Li CH, Wang CL, Xu MJ, Xu T, Wei D, Liu BJ, Wang GH, Tian SF. (2014). N-acetyl-L-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol.* 22: 1—8.
 36. Zhang Y, Ding S, Li C, Wang Y, Chen Z, Wang Z. (2016, July 14). Effects of N-acetylcysteine treatment in acute respiratory distress syndrome. A meta-analysis. *Intensive Care Unit; Departments of Hematology and Cadre Health, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, P.R. China* Received July 14, 2016.

Сведения об авторах:

Бекетова Галина Владимировна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских и подростковых заболеваний НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Солдатова Оксана Владимировна — к.мед.н., доц. каф. детских и подростковых болезней НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 12.

Статья поступила в редакцию 17.04.2018, принята к печати 01.11.2018.