

НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С. Зайцева¹, кандидат медицинских наук,
Э. Локшина¹, кандидат медицинских наук,
О. Зайцева¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Муртазаева¹, **О. Кравченко**¹, **Л. Новожилова**², **И. Хмелькова**²,
Ж. Романовская², **И. Степанова**³, **Т. Рубцова**³, **О. Воронина**³,
¹МГМСУ,
²Детская городская клиническая больница
Святого Владимира, Москва,
³Детская клиническая больница № 38, Москва
E-mail: zcv16@mail.ru

Кашель – один из самых частых симптомов при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ). Приводятся данные о применении лекарственных препаратов ацетилцистеина и амброксола у 60 детей с ОРЗ. Особое внимание уделено новой детской форме ацетилцистеина.

Ключевые слова: кашель, ацетилцистеин, амброксол.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) широко распространены среди детей. На долю ОРЗ приходится около 90% всей инфекционной патологии, в связи с чем они представляют собой одну из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Для ОРЗ характерны интоксикация и респираторные симптомы. Синдром интоксикации проявляется лихорадкой, ухудшением самочувствия. Респираторный синдром связан с нарушением проходимости дыхательных путей, которое нередко проявляется кашлем с вязким, трудно отделяемым секретом. Если учесть патогенетические механизмы, лежащие в основе клинических симптомов, становится понятно, что одним из основных подходов к терапии ОРЗ является очищение дыхательных путей путем разжижения мокроты и стимуляции ее выведения [1, 4].

Существует немало лекарственных средств, способствующих восстановлению мукоцилиарного клиренса. Среди них выделяют 4 группы препаратов, улучшающих откашливание мокроты: мукокинетики (стимулируют выведение мокроты); муколитики (непосредственно разжижают мокроту); мукорегуляторы (восстанавливают синтез секрета и нормализуют его качественный состав); мукогидратанты (нормализуют реологические свойства секрета путем увеличения в нем удельного веса воды) [2].

Наиболее перспективна при ОРЗ у детей группа истинных муколитиков. Основными ее представителями, широко применяемыми в педиатрической практике, являются амброксол и ацетилцистеин.

Ацетилцистеин – один из наиболее активных муколитических препаратов. Механизм его действия основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукопо-

лисахаридов мокроты, что приводит к деполяризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхальных путей без существенного увеличения объема мокроты. Муколитический эффект ацетилцистеина – выраженный и быстрый. Отличительная черта препарата – его способность разжижать гнойную мокроту с последующей ее эвакуацией из дыхательных путей [5–7].

В многолетней клинической практике как у взрослых, так и у детей хорошо зарекомендовал себя и широко используется препарат ацетилцистеина – АЦЦ. Он показан при острых, рецидивирующих и хронических заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Это – острые и хронические бронхиты с малопродуктивным кашлем, в том числе бронхиты курильщика. Если сравнить АЦЦ с другими муколитиками (в том числе – с амброксолом), то секретолитическое действие АЦЦ развивается быстрее, что делает его предпочтительнее при острых респираторных инфекциях. Терапевтический эффект усиливают и антиоксидантные свойства АЦЦ. Оптимально назначение АЦЦ пациентам со слизисто-гнойной или гнойной мокротой.

Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарственного средства в педиатрии не менее важны, чем само лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит его эффективность. Препараты ацетилцистеина для приема внутрь раньше были представлены только шипучими таблетками и гранулами или порошками для приготовления раствора, что не совсем подходило для лечения детей младшего возраста и поэтому ограничивало применение этих высокоэффективных муколитиков. Поэтому появление новой безрецептурной формы ацетилцистеина в наиболее востребованной в педиатрии лекарственной форме (гранулы для приготовления сиропа: 100 мг ацетилцистеина в расчете на 5 мл сиропа) представляет несомненный интерес.

Преимущества новой лекарственной формы АЦЦ очевидны: препарат не содержит сахара и спирта, его отличают приятные органолептические свойства (апельсиновый вкус), имеется возможность дозирования АЦЦ для детей моложе 2 лет. Практичная упаковка рассчитана на полный курс лечения. АЦЦ гранулы для приготовления сиропа входят в Список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, поэтому его цена регулируется государством, что, несомненно, делает его более доступным для пациентов.

Таким образом, прямое муколитическое действие АЦЦ в отношении любого вида мокроты (слизистая, слизисто-гнойная, гнойная) и его антиоксидантные и антиоксидантные свойства выделяют препарат среди муколитиков для лечения ОРЗ.

В терапии детей с ОРЗ широко применяется и другой муколитик: амброксол – метаболит бромгексина. Его муколитическая способность связана с непрямым действием и влиянием на синтез секрета слизистыми клетками, с расщеплением кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, что также уменьшает вязкость мокроты. Препарат нормализует функцию измененных серозных и мукозных желез, способствует уменьшению кист слизистой, активирует продукцию серозного компонента, что особенно важно при хронической патологии органов дыхания. Амброксол незначительно подавляет кашель [1, 2, 5].

Изучение эффективности амброксола и ацетилцистеина при хронических заболеваниях легких выявило некоторое преимущество амброксола, особенно при необходимости ингаляционного введения препарата. Однако при остром инфекционном процессе очевидна более высокая эффективность АЦЦ (прежде всего — вследствие более быстрого муколитического действия и наличия у препарата антиоксидантных свойств).

В каких случаях предпочтительно назначать АЦЦ детям, в частности — в форме сиропа? Во-первых, если необходимо быстро получить эффект разжижения и соответственно — выведения мокроты из дыхательных путей. Именно АЦЦ благодаря прямому действию на реологические свойства мокроты действует быстро и эффективно. Амброксол, оказывая в основном мукоурегилирующее действие, влияет на реологические свойства мокроты, медленнее уменьшая ее вязкость. Во-вторых, АЦЦ обладает способностью расщеплять гнойную мокроту, что не является свойством амброксола, а это очень важно при бактериальных инфекциях, когда необходимо достаточно быстро помочь эвакуации гнойной мокроты из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции. Поэтому при бактериальных инфекциях респираторного тракта для лечения кашля целесообразно выбрать АЦЦ.

С целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности у детей с ОРЗ новой лекарственной формы ацетилцистеина — АЦЦ гранулы для приготовления сиропа (ЛСР-008982/08) — нами проведено открытое сравнительное контролируемое пострегистрационное исследование. Работа выполнена под руководством сотрудников кафедры педиатрии МГМСУ Росздрава (зав. кафедрой — проф. О.В. Зайцева) на 2 клинических базах Москвы: в Детской городской клинической больнице Святого Владимира и в Детской клинической больнице № 38. Исследование проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

Основные задачи исследования:

1. Изучение у детей с ОРЗ клинической эффективности новой детской формы препарата АЦЦ гранулы для приготовления сиропа в сравнении с амброксолом по динамике продуктивности и длительности кашля и срокам лечения.
2. Определение безопасности новой формы препарата АЦЦ у детей.
3. Оценка органолептических свойств новой детской формы препарата АЦЦ.

Под наблюдением находились 60 детей (21 девочка и 39 мальчиков) в возрасте от 2 до 10 лет с клиническими проявлениями ОРЗ. Детей в возрасте от 2 до 6 лет было 52 (86,7%). Все пациенты имели схожую клиническую картину респираторной инфекции, протекающую с катаральными явлениями, признаками интоксикации, лихорадкой, кашлем.

Длительность заболевания на момент начала исследования у 41 (68,3%) ребенка составила 1–2 дня, у остальных — не более 5 сут. У 33 (55%) детей отмечены клинические признаки острого бронхита, в том числе у 13 из них — с бронхообструктивным синдромом (БОС). Клинику острого стенозирующего ларинготрахеита (ОСЛТ) имели 22 (36,7%) ребенка. У 5 (8,3%) детей была диагностирована пневмония.

Все дети получали системную фармакотерапию, соответствующую тяжести основного и сопутствующих заболе-

ваний (антигистаминные препараты, антипиретики и др.), антибактериальную терапию — 26 (43,3%) больных (аминопенициллины, цефалоспорины, макролиды). Показаниями к назначению антибиотиков стали пневмонии, бактериальные осложнения со стороны ЛОР-органов. Ингаляционные глюкокортикоиды (пульмикорт через небулайзер) и бронхолитики были включены в терапию 28 (46,7%) детям с БОС и ОСЛТ; некоторым детям терапию дополняли парентеральными глюкокортикоидами (преднизолон или дексаметазон). Половина детей получали противовирусные средства.

Критериями включения в исследование были возраст от 2 до 10 лет, наличие ОРЗ с трудноотделяемой мокротой, критериями исключения — использование других муколитиков менее чем за 14 сут до исследования; повышенная чувствительность к препарату и аллергические реакции на него; тяжелые сопутствующие заболевания (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, кровохарканье, бронхиальная астма, легочное кровотечение, сахарный диабет, туберкулез, хронические заболевания печени и почек, онкологические заболевания в любой стадии, ВИЧ); отказ от применения препарата.

Все дети были распределены методом случайной выборки на 2 группы, сопоставимые по клиническому статусу пациентов. Основную группу составили 40 человек, получавших АЦЦ гранулы для приготовления сиропа в дозах согласно инструкции: детям от 2 до 5 лет — по 100 мг 2 раза в день (10 мл/сут), от 6 до 10 лет — по 100 мг 3 раза в день (15 мл/сут). Длительность терапии составила от 7 до 15 дней.

Распределение детей по нозологическим формам бронхолегочной патологии в основной группе было следующим: ОСЛТ на фоне ОРЗ — у 16 (40%) детей, острый бронхит — у 21 (52,5%) ребенка, в том числе с БОС — у 9 детей; диагноз пневмонии был поставлен 3 (7,5%) детям; кроме того, в качестве сопутствующей патологии у 10 (25%) детей отмечен аденоидит и у 8 (20%) — синусит.

Контрольную группу составили 20 детей, получавших в качестве муколитического препарата амброксол. ОСЛТ наблюдался у 6 (30%) детей, острый бронхит — у 12 (60%), в том числе с БОС — у 4, пневмония — у 2 (10%), сопутствующая ЛОР-патология — аденоидит и синусит — соответственно по 25%.

Амброксол применяли в виде сиропа 15 мг/5 мл в дозах в соответствии с инструкцией: детям от 2 до 6 лет — по 2,5 мл 3 раза в сутки, от 6 до 10 лет — по 5 мл 2–3 раза в сутки. Длительность терапии составила от 5 до 15 суток.

Методом исследования явилось клиническое наблюдение в течение 10 дней от момента поступления в стационар. Ежедневно детей осматривал врач, оценивая основные клинические симптомы — интоксикацию, лихорадку, продуктивность кашля, заложенность носа; при необходимости выполняли инструментальное обследование. Рентгенография грудной клетки выполнена 12 детям с подозрением на пневмонию, у половины из них была верифицирована очаговая пневмония.

Эффективность муколитической терапии оценивали по наличию интоксикации (лихорадка, вялость, снижение аппетита), динамике продуктивного кашля, аускультативной картине в легких, срокам выздоровления.

Мониторинг нежелательных эффектов, связанных с использованием препарата, проводился в течение всего периода наблюдения.

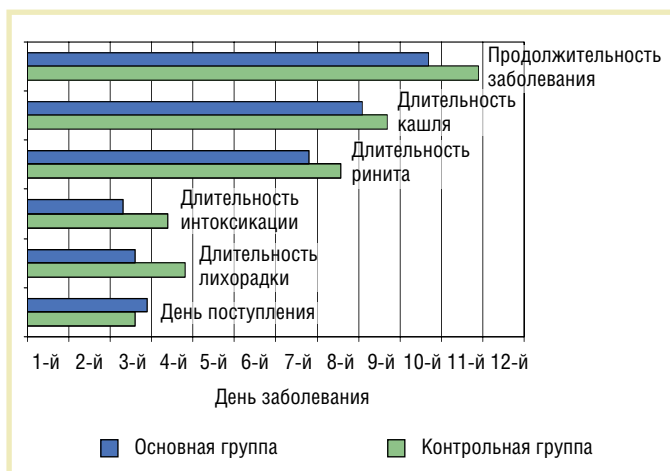


Рис. 1. Особенности течения ОРЗ на фоне терапии муколитиками

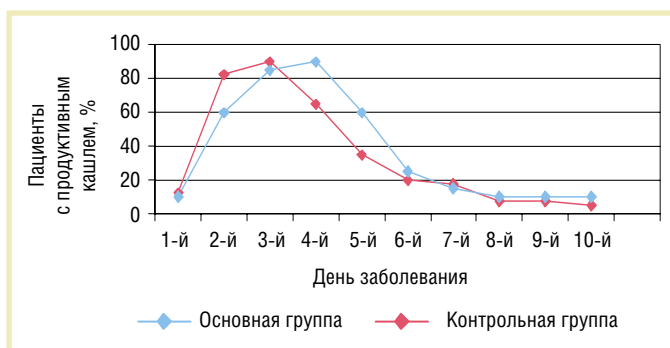


Рис. 2. Динамика продуктивного кашля у детей с ОРЗ на фоне терапии муколитиками

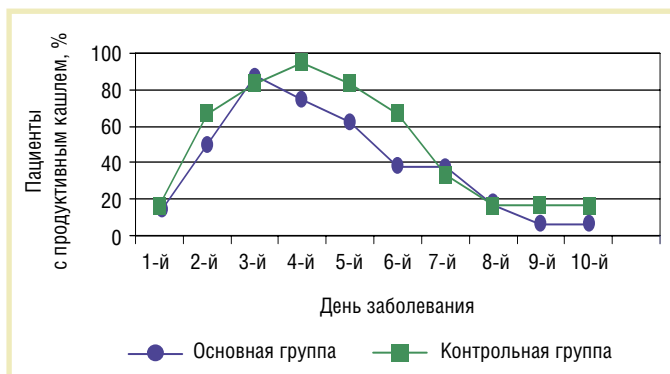


Рис. 3. Динамика продуктивного кашля у детей с ОСЛТ на фоне терапии муколитиками

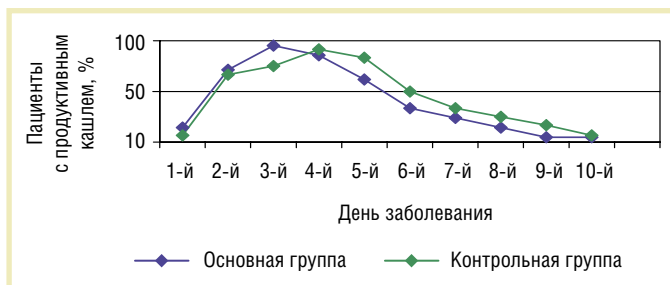


Рис. 4. Динамика продуктивного кашля у детей с острым бронхитом на фоне терапии муколитиками

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе синдром интоксикации был купирован на сутки раньше, чем в контрольной. Так, у детей с ОРЗ, получавших в качестве муколитика препарат АЦЦ гранулы для приготовления сиропа, средняя длительность лихорадки составила $2,6 \pm 1,1$ дня, а у детей, получавших амброксол, — $3,8 \pm 1,1$ дня. Продолжительность заболевания в основной группе была меньше: $9,7 \pm 2,5$ против $10,9 \pm 2,3$ дня. Это можно объяснить антиоксидантными и антитоксическими свойствами ацетилцистеина, благодаря которым выраженность симптомов интоксикации снижается, что сокращает продолжительность заболевания.

Оценивая респираторный синдром (кашель, аускультативная картина в легких), мы обнаружили, что на фоне комплексной терапии у всех детей с ОРЗ достигнута положительная клиническая динамика (рис. 1). Продуктивный кашель появился на 3-и сутки у 90% пациентов, получавших ацетилцистеин, и у 85% — амброксол, что свидетельствует об эффективности терапии в обеих группах.

Течение респираторного синдрома в наблюдаемых группах достоверно не различалось. Так, у 85% детей кашель был купирован на 8–10-е сутки и только у 4 (6,6%) сохранялся более 10 сут, что обуславливалось присоединением бактериальной флоры и хроническим аденоидитом (рис. 2). Динамическое наблюдение выявило повышенное образование слизи у детей первых лет жизни на фоне применения амброксола, что затрудняет откашливание мокроты; при приеме ацетилцистеина этого не происходит.

В ходе исследования только у 1 ребенка отмечены нежелательные явления в виде диспепсии с тошнотой и рвотой в 1-е сутки от начала приема изучаемого препарата, в связи с чем пациент был исключен из исследования. Данный случай не связан с приемом ацетилцистеина и скорее всего обусловлен кишечной инфекцией. Других нежелательных явлений на фоне приема лекарственных препаратов не обнаружено.

Новая детская форма препарата АЦЦ гранулы для приготовления сиропа оценена исследователями как наиболее удобная у детей первых лет жизни, легкая в дозировании и не вызывающая негативных реакций.

Таким образом, применение как ацетилцистеина, так и амброксола в качестве муколитиков в комплексной терапии ОРЗ эффективно. Однако динамика общеинтоксикационного и респираторного синдромов у детей раннего возраста на фоне лечения этими препаратами имеет некоторые особенности, что следует учитывать при их назначении.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУКОЛИТИКОВ В ТЕРАПИИ ОСЛТ

Под нашим наблюдением находилось 22 ребенка с ОСЛТ. Клиническая картина заболевания была представлена синдромом интоксикации с высокой лихорадкой у 18 (81,8%) детей, плохим самочувствием, отказом от еды и питья; кроме того, отмечались осиплость голоса, непродуктивный «лающий» кашель, инспираторная одышка, тахипноэ. В ходе наблюдения было обнаружено, что продуктивный кашель при ларинготрахеите появился на 2-е сутки от начала терапии у половины детей основной группы и на 3-и — у 87,5% (рис. 3).

Комплексная терапия с включением амброксола также способствовала улучшению состояния пациентов. В группе контроля продуктивный кашель появился на 2-е сутки от начала терапии у 66,7% детей, а у 95% — на 4-е сутки.

Однако у детей 2–3 лет на фоне терапии амброксолом отмечено большое количество мокроты, что затрудняло откашливание.

Таким образом, в ходе исследования подтвердилась высокая муколитическая эффективность ацетилцистеина и амброксола. Однако у детей с ОСЛТ на фоне комплексной терапии с применением препарата АЦЦ в качестве муколитика продуктивный кашель появлялся быстрее, что сопровождалось улучшением дренажной функции бронхов. По видимому, это можно объяснить возрастными особенностями пациентов, участвовавших в исследовании. Появление влажного кашля с большим количеством мокроты на 4–5-е сутки при использовании амброксола у детей первых лет жизни приводило к ухудшению дренажной функции бронхов, в то время как ацетилцистеин не способствовал увеличению количества мокроты, в связи с чем улучшение наступало на 1–2 дня раньше, чем при использовании амброксола.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУКОЛИТИКОВ В ТЕРАПИИ ОСТРОГО БРОНХИТА

Под нашим наблюдением находились 33 ребенка с острым бронхитом: 22 – в возрасте от 2 до 6 лет и 11 детей старше 6 лет. Острый обструктивный бронхит диагностирован у 13 детей.

У 21 ребенка в качестве муколитика использовали новую детскую форму препарата – АЦЦ гранулы для приготовления сиропа в возрастных дозировках. Группу контроля составили 12 детей, которые получали амброксол.

На фоне комплексной терапии с включением муколитиков у всех детей отмечен положительный клинический эффект. У 95,2% детей основной группы и у 83,3% – группы контроля продуктивный кашель появился на 3-и сутки терапии. После 10 сут кашель сохранялся лишь у 1 ребенка в основной группе и у 1 – в группе контроля (рис. 4).

Применение АЦЦ в лекарственной форме гранулы для приготовления сиропа показало его высокую эффективность при ОРЗ у 95% детей. Только у 2 (5%) пациентов к 10-м суткам сохранялся кашель в утренние часы. Клиническая эффективность препарата АЦЦ гранулы для приготовления сиропа в комплексной терапии ОРЗ у детей в 73,3% случаев оценена как отличная, в 26,7% случаев – как хорошая.

Таким образом, по данным исследования, использование препарата АЦЦ гранулы для приготовления сиропа в комплексной терапии острых заболеваний органов дыхания у детей способствует быстрому достижению продуктивного кашля с улучшением дренажной функции бронхов, особенно у детей первых лет жизни, у которых основная проблема состоит в гиперпродукции слизи и выделении более вязкой мокроты. Комплексная терапия с использованием препарата АЦЦ гранулы для приготовления сиропа способствовала более быстрому купированию симптомов интоксикации, снижению продолжительности кашля, т.е. уменьшению сроков госпитализации детей с ОРЗ, что доказывает эффективность препарата.

Новая детская форма ацетилцистеина АЦЦ гранулы для приготовления сиропа удобна в использовании, имеет хороший профиль безопасности, прекрасные органолептические свойства (приятный апельсиновый вкус) и может назначаться детям с раннего возраста.

Таким образом, при болезнях органов дыхания у детей выбор муколитического препарата для комплексной терапии должен быть строго индивидуальным. Необходимо учитывать возрастные особенности, длительность заболевания, механизм действия фармакологического препарата и форму его доставки.

Вышеизложенное позволяет сделать следующие выводы:

- использование АЦЦ в лекарственной форме гранулы для приготовления сиропа в качестве муколитика удобно, эффективно и безопасно при лечении ОРЗ у детей;
- АЦЦ у детей с ОРЗ способствует сокращению сроков интоксикации, лихорадки и облегчает течение заболевания;
- у 90% детей включение в комплекс терапии АЦЦ способствует появлению продуктивного кашля на 3-и сутки от начала лечения, что свидетельствует об улучшении реологических свойств мокроты;
- в 95% случаев комплексная терапия ОРЗ с включением АЦЦ помогает полностью купировать воспалительный процесс в дыхательных путях и ускоряет выздоровление.

Литература

1. Гепле Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция) // Детск. доктор. – 1999; 4: 42–45.
2. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения: пособ. для врачей. – М., 2002. – 40 с.
3. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия: пособ. для врачей. – М., 1999. – 36 с.
4. Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка: Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». – М., 2002.
5. Чучалин А.Г. и др. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии органов дыхания. – М., 2004.
6. De Flora S., Cesarone C., Balansy R. et al. N-acetylcysteine. The experimental background // J. Cell. Biochem. – 1995; 22: 33–41.
7. Zafarullah M., Li W., Sylvester J. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // Cell. Mol. Life Sci. – 2003; 60: 6–20.

NEW ACETYLCYSTEINE FORMULATION FOR CHILDREN WITH ACUTE RESPIRATORY DISEASES

S. Zaitseva, Candidate of Medical Sciences¹; **E. Lokshina**, Candidate of Medical Sciences¹; **Professor O. Zaitseva**, MD¹; **O. Murtazayeva**¹, **O. Kravchenko**¹, **L. Novozhilova**², **I. Khmelkova**²; **Zh. Romanovskaya**²; **I. Stepanova**³, **T. Rubtsova**³, **O. Voronina**³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²Saint Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow;

³Children's Clinical Hospital Thirty-Eight, Moscow

Cough is one of the most common symptoms in acute respiratory disease (ARD). Data on the use of acetylcysteine and ambroxol in 60 children with ARD are given. Particular emphasis is laid on the new formulation of acetylcysteine for children.

Key words: cough, acetylcysteine, ambroxol.