

Ацетилцистеин в лечении инфекций нижних дыхательных путей у взрослых

С. Я. Батагов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО Первый СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются различные аспекты действия ацетилцистеина при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. Приводятся результаты исследований ацетилцистеина и механизм его действия на биопленки. Описаны правила приема муколитических средств.

Ключевые слова: ацетилцистеин, лечение, инфекции нижних дыхательных путей, острый бронхит, хронический бронхит, муколитики, антиоксиданты.

Abstract. Different aspects of the action of acetylcysteine in the treatment of acute and chronic inflammatory diseases of the lower respiratory tract have been analyzed. It gives the results of investigations of acetylcysteine and the mechanism of its influence on biofilms. The paper describes the rules of administration for mucolytics.

Keywords: acetylcysteine, treatment, lower respiratory tract infections, acute bronchitis, chronic bronchitis, mucolytics, antioxidants.

Воспалительный процесс в нижних дыхательных путях (пневмонии, острые и хронические бронхиты, хроническая обструктивная болезнь легких) сопровождается нарушением мукоцилиарного клиренса, который является важным механизмом очищения бронхиального дерева. Функция мукоцилиарного аппарата заключается во взаимодействии ресничек цилиарного эпителия с секретом бокаловидных клеток эпителиальной выстилки бронхов и белково-слизистых желез. Оказавшиеся в бронхах инородные частицы вследствие движения ресничек выводятся, что препятствует развитию инфекции [1].

При воспалении дыхательных путей развивается гиперемия бронхов, увеличивается количество бокаловидных клеток, которые продуцируют более густой, вязкий секрет, чем железы. Этой слизи обволакиваются реснички. Вследствие того, что изменяются реологические свойства бронхиального секрета и угнетается функция реснитчатого эпителия, эффективность мукоцилиарного клиренса снижается. В бронхах собирается густой, вязкий секрет, что в свою очередь обуславливает увеличение микробной колонизации бронхиального дерева. Усиление кашля не приводит к адекватному очищению бронхов.

По этой причине в терапии острых и хронических заболеваний нижних дыхательных путей, помимо этиологического лечения, важное место занимает патогенетическая терапия. Для улучшения дренажной функции бронхов и выведения мокроты применяются мукоактивные лекарственные средства. Существует несколько классификаций мукоактивных препаратов. Для практического применения наиболее удобно выделять две основные группы препаратов, используемых с целью выведения мокроты [2, 3]:

I. Секретомоторные (стимулируют отхаркивание).

1. Рефлекторного действия (растительные средства: трава термопсиса, корень алтея, корень солодки, листья мать-и-мачехи, трава чабреца и др.).
2. Резорбтивного действия (йодид натрия, йодид калия).

II. Муколитические (бронхосекретолитики).

1. Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза и др.).
2. Синтетические муколитики (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин и др.).

Секретомоторные, или отхаркивающие, средства усиливают перистальтику бронхов и повышают функциональную активность мерцательного эпителия бронхов, увеличивают работу бронхиальных желез. Действие этих препаратов связано с раздражением рецепторов желудка и рефлектор-

ным стимулированием дыхательного и кашлевого центра. Они применяются в основном при продуктивном кашле для улучшения откашливания. В настоящее время использование секретомоторных, усиливающих отхаркивание, средств (как рефлекторного, так и резорбтивного действия) ограничено, особенно при наличии густого, вязкого секрета, т. к. их муколитический эффект слабый. При передозировке указанных препаратов могут возникнуть позывы на рвоту и усиление рвотного рефлекса. Они противопоказаны при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

Из муколитических лекарственных средств практически не используются протеолитические ферменты в связи с возможностью развития аллергических реакций, бронхоспазма.

В настоящее время наиболее широкое применение нашли синтетические муколитические препараты: ацетилцистеин (АЦ), амброксол, карбоцистеин. Однако следует отметить, что из указанных препаратов только АЦ обладает прямым муколитическим действием.

АЦ является производным L-цистеина, в его молекуле содержатся свободные сульфгидрильные группы. Свободные сульфгидрильные группы разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты. Это приводит к деполимеризации макромолекул мукопротеидов и, соответственно, к снижению вязкости слизи и уменьшению ее адгезии.

Таким образом, АЦ улучшает отхождение мокроты за счет прямого действия на реологические свойства секрета. Муколитический эффект АЦ увеличивается с возрастанием значения рН мокроты. Наибольшее муколитическое действие АЦ отмечается при рН = 7,0–9,0 [4].

Важной для практического использования особенностью АЦ является сохранение его муколитического действия при любом виде мокроты — слизистой, слизисто-гноющей и гноющей.

При этом под влиянием АЦ увеличивается и скорость мукоцилиарного клиренса. Данный эффект позволяет говорить об АЦ не только как о муколитике, но и как о мукокинетики. Кроме того, в результате действия АЦ потенцируется секреция бокаловидными клетками менее вязких сиаломуцинов: увеличивается содержание золя. Тем самым восстанавливается функция мерцательного эпителия, который уже самостоятельно может элиминировать слизь из дыхательных путей. Таким образом, АЦ оказывает и мукорегуляторное действие [5, 6].

В последние годы появились работы, в которых показана способность АЦ снижать образование биопленки бактерий и грибов, а также разрушать зрелые биопленки. Указанный эффект связывают с влиянием АЦ, как антиоксиданта, на метаболизм клеток бактерий, продукцию экзополисахаридов — главного компонента матрикса биопленки. АЦ может непосредственно разрушать дисульфидные связи энзимов бактерий, которые участвуют в образовании или их экскреции [7].

В исследованиях также показано, что АЦ способен угнетать рост *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и др. бактерий. При этом АЦ более активен, чем амброксол и карбоцистеин. Так, например, активность по уменьшению жизнеспособности *Staphylococcus aureus* у АЦ в 6–7 раз выше, чем у амброксола и бромгексина [6].

Такое антибактериальное действие связывают с конкурентным угнетением утилизации аминокислоты цистеина бактериями и способностью сульфгидрильных групп АЦ взаимодействовать с белками микроорганизмов. Показано, что сочетанное назначение антибиотиков и АЦ увеличивает их антибактериальное действие. В эксперименте указанный эффект доказан для таких антибиотиков, как ципроф-

локсацин, рифампицин, карбенициллин, гентамицин и др. [7].

В настоящее время в клинической практике при лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания используется еще одно очень важное свойство АЦ — антиоксидантная и антиоксидантная активность.

Развитие при воспалении оксидативного (окислительного) стресса является серьезным фактором патогенеза воспалительных заболеваний легких. Оксидативный стресс характеризуется нарушением равновесия между оксидантами и антиоксидантами, что связано с повышением уровня оксидантов либо недостаточностью антиоксидантной защиты. При этом слабость антиоксидантной защиты является одной из причин прогрессирования воспалительного процесса в бронхах и легких. Развившийся при воспалении оксидативный стресс обуславливает избыточное образование в паренхиме легких O_2^- , OH^- , H_2O_2 и др. Увеличенная продукция оксидантов ведет к изменению стенки бронхов, повышенному сокращению гладкомышечных волокон, уменьшению функции адренергических рецепторов. В результате оксидативного стресса развивается лизис клеток, повышается проницаемость альвеолярного эпителия, а в строме легких происходит снижение синтеза эластина, коллагена. Кроме того, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов. В связи с этим в качестве средств метаболической коррекции при лечении пневмоний, обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а также для профилактики осложнений широко используются антиоксиданты [8, 9].

В экспериментах доказано, что АЦ снижает повреждающее действие практически всех указанных выше факторов оксидативного стресса. АЦ оказывает как прямой, так и непрямой антиоксидантный эффект. Прямое антиоксидантное действие АЦ связано с наличием в его молекуле свободной тиоловой сульфгидрильной группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Непрямое антиоксидантное действие АЦ обусловлено тем, что он является предшественником трипептида глутатиона — основного фактора защиты от воздействия токсических внутренних и внешних агентов, компонентов табачного дыма и других веществ, загрязняющих воздух. Синтез глутатиона зависит от наличия

цистеина. Назначение больному АЦ обуславливает поступление цистеина для поддержания необходимого уровня глутатиона в организме.

Изучение действия АЦ в клинике показало возможности АЦ снижать образование O_2^- , инициированное табачным дымом, тормозить продукцию эозинофильно-катионного протеина, лактоферрина, антихимотрипсина, а также восстанавливать нормальную клеточность бронхоальвеолярной жидкости [9].

Во многих работах доказано, что длительный прием АЦ в дозе 400–600 мг в сутки снижает частоту обострений хронических бронхитов, а также среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ с улучшением у больных показателей функции внешнего дыхания [10].

Не менее чем в 9 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях также показано, что профилактический прием АЦ на протяжении 3–6 месяцев у больных ХОБЛ снижал частоту, продолжительность и тяжесть обострений заболевания [9]. Представленные данные об эффективности АЦ при хронических заболеваниях легких подкрепляются и другими исследованиями. Двойное, слепое, многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, проведенное Шведским обществом заболеваний легких (Swedish Society for Pulmonary Diseases, SSPD) доказало, что частота обострений хронических бронхитов была значительно, достоверно ниже — на 52,5% в группе больных, длительно получавших АЦ, по сравнению с группой плацебо ($p < 0,01$ по оценке исследователей и $p < 0,001$ по оценке координаторов исследования) [11]. Эффективность клинического применения АЦ была подтверждена данными метаанализа по опубликованным в 1976–1994 гг. результатам восьми двойных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, проведенных в странах Западной Европы, в которых приняли участие 1048 пациентов. Этот метаанализ подтвердил статистически достоверное снижение частоты обострений хронического бронхита на 23% по сравнению с плацебо при продолжительном, более 3 месяцев, пероральном приеме АЦ в дозировке от 400 до 1200 мг в день [12]. Тем самым применение АЦ способствует уменьшению заболеваемости и расходов на здравоохранение [12].

Описанные свойства АЦ показывают, что препарат обладает широким

спектром активности, который позволяет эффективно применять его при лечении пневмоний, острых и хронических бронхитов, ХОБЛ, особенно при наличии у больных вязкой, трудноотделяемой мокроты.

Действие препарата начинается достаточно быстро — через 30–90 минут после его приема и сохраняется до 2–4 часов (у лекарственных форм не пролонгированного действия). АЦ назначают по 200 мг 2–3 раза в сутки либо 600 мг в сутки однократно.

Продолжительность лечения зависит от особенностей течения заболевания. При кратковременных простудных заболеваниях длительность приема обычно составляет 5–7 дней. При острых заболеваниях (пневмонии, острые бронхиты) лучше всего назначать АЦ в первые сутки заболевания с целью предотвращения мукостаза и улучшения мукоцилиарного клиренса, предотвращения или уменьшения бронхиальной обструкции и микробной колонизации дыхательных путей. АЦ может предотвратить развитие оксидативного стресса или уменьшить его выраженность. Прием АЦ также целесообразен для снижения проявлений интоксикации и облегчения течения заболевания.

При обострении хронических заболеваний органов дыхания длительность лечения АЦ может составлять до 3 недель и более. В клинических исследованиях была показана целесообразность назначения ацетилцистеина в более высоких дозах — 1200 мг и 1800 мг в сутки — больным ХОБЛ, хроническим бронхитом на длительное время — до 6 и более месяцев [4].

С осторожностью АЦ следует применять у больных с язвенной болезнью в фазе обострения (язва желудка, двенадцатиперстной кишки), при кровохарканьи, варикозном расширении вен пищевода, легочном кровотечении, заболеваниях надпочечников, у больных с почечной, печеночной недостаточностью.

АЦ хорошо переносится. В метаанализе 39 исследований, проведенных в период с 1976 по 1994 годы, не обнаружено различий между АЦ и плацебо по частоте нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При использовании АЦ 10,2% больных жаловались на нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ: диспепсию, диарею, изжогу, тогда как в контрольной группе таких больных было 10,9% [13].

Для того чтобы избежать нежелательных эффектов и потенцировать действие препарата, необходимо соблюдать определенные правила приема АЦ.

Так, последний вечерний прием АЦ должен быть не позднее 18 часов, поскольку до сна больному необходимо откашляться и очистить дыхательные пути от разжиженной мокроты. Не следует применять АЦ непосредственно перед сном, поскольку в горизонтальном положении увеличивается отхождение жидкого секрета, что будет усиливать ночной кашель, ухудшать сон.

Для улучшения дренажной функции бронхов и более активного выведения мокроты примерно через 60 минут после приема АЦ больной должен откашляться, провести дыхательную гимнастику. Показаны кинезотерапия, вибрационный массаж. Особенно их проведение важно у больных пожилого возраста со сниженным кашлевым рефлексом и у детей.

Не следует одновременно принимать антибиотики и АЦ, чтобы последний не вступил в активное взаимодействие с антибиотиком. Антибиотик необходимо употреблять не ранее чем через 2 часа после АЦ. При таком раздельном применении АЦ усиливает действие антибиотика, который после разжижения мокроты легче проникает в слизистую оболочку бронхов [6]. Соблюдение правильного приема АЦ обеспечивает высокую эффективность терапии.

Таким образом, АЦ является эффективным и безопасным препаратом для лечения инфекций нижних дыхательных путей. Его высокая эффективность обусловлена достаточно редкой комбинацией механизмов воздействия на воспалительный процесс. Он может применяться при острых заболеваниях — пневмониях, острых бронхитах, а также при хронических болезнях — хронических бронхитах, ХОБЛ, снижая частоту обострений заболевания и улучшая качество жизни. ■

Литература

1. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. М.: Медицина, 1995; 468–481.
2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей / Под общей ред. А. Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004; 104–111.
3. Княжеская Н. П. Место ацетилцистеина в комплексной терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей // Справочник

4. Гембицкая Т. Е., Ковалева Л. Ф. Фармакотерапия при нарушении мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания // Consilium Medicum. 2009; 11 (3): 105–108.
5. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии // Врач. 2014; 2: 13–16.
6. Симонова О. И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 26–32.
7. Ушкалова Е. N-ацетилцистеин в лечении инфекций, связанных с образованием биопленок // Врач. 2013; 11: 33–36.
8. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. СПб: Нордмед-Издат, 1998; 187–189.
9. Гембицкая Т., Череменин А. Ацетилцистеин в терапии хронической обструктивной болезни легких // Врач. 2013; 2: 37–40.
10. Гембицкая Т. Е., Ковалева Л. Ф. Нарушения мукоцилиарного клиренса у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания // Справочник поликлинического врача. 2009; 10: 33–36.
11. Boman G., Backer U. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases // European Journal of Respiratory Diseases. 1983; 64 (6): 405–415.
12. Granjean E. M., Berthet P., Ruffmann R., Leuennberger. Efficacy of oral Long-Term N-Acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials // Clinical Therapeutics. 2000; 22 (2): 209–221.
13. Stey C. et al. The effect of oral N-Acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. 2000; 16: 253–262.