

Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике

Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова

Нарушение процессов секреции слизи дыхательных путей является важной составляющей в патогенезе как острых, так и хронических бронхолегочных заболеваний, обуславливая закономерные клинические проявления [1–3]. Недавние исследования показали, что воспаление и оксидативный стресс являются ведущими пусковыми механизмами гиперпродукции и секреции слизи дыхательных путей, что тесно коррелирует с исходами респираторных заболеваний. Многими врачебными сообществами мира официально признано, что гиперсекреция слизи респираторного тракта играет существенную роль при заболеваниях органов дыхания [4].

Поэтому муколитическая терапия является неременной составляющей в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания у детей [1]. В педиатрической практике широко используют как традиционные, растительные средства, так и препараты синтетического происхождения [2]. К наиболее передовому классу мукоактивных препаратов непрямого действия, обладающих одновременно мукорегуляторными и муколитическими свойствами, относятся карбоцистеин и его производные [1, 2]. Ранее мы уже обращали внимание педиатров на эту перспективную группу препаратов [1, 5–9].

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г. и с 1960 г. применяется при респираторных заболеваниях в качестве мукорегулятора. Мукорегуляторный эффект карбоцистеина обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. Карбоцистеин влияет на активность фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов: сиаловой трансферазы, которая регулирует баланс между сиаломуцинами и фукумуцинами. В ходе экспериментальных исследований на моделях животных было показано, что карбоцистеин увеличивает транспорт хлоридов в эпителии дыхательных путей, что является одним из механизмов его мукорегуляторного эффекта [10]. Было отмечено, что карбоцистеин ингибирует ФНО- α -индуцированное увеличение вязкости и сиалил-Льюис х-эпитопы на MUC5AC белке слияния. Полученные данные свидетельствуют о том, что карбоцистеин способствует нормализации вязкости слизи за счет нормализации содержания фукозы и сиаловой кислоты в муцинах дыхательных путей [11]. Благодаря чему положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, восстанавливает структуру дыхательного эпителия [1, 11]. Под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, редукция количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, ускоряется мукоцилиарный клиренс, что способствует более быстрому купированию воспаления [13]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью: как прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции) [10–12, 14].

Анализ данных современных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [12, 14]. Препараты карбоцистеина способствуют уменьшению миграции провоспалительных цитокинов в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия и связанной с этим кашлевой чувствительности [15]. В результате экспериментального исследования было доказано, что препараты карбоцистеина обладают защитным эффектом при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода. В ходе сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой было установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксолом или плацебо [15]. Карбоцистеин ингибирует адгезию патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта [16]. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к снижению его фиксации на клетках респираторного эпителия [17]. В результате исследования выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т. е. снижается количество захваченных клетками *Haemophilus influenzae*, что, по мнению авторов, может способствовать снижению частоты респираторных инфекций [18]. Клинический опыт свидетельствует, что карбоцистеин хорошо сочетается с ингаляционными глюкокортикостероидами и бронхолитиками, повышает эффективность антибактериальной терапии [5]. Было доказано, что, при одновременном применении карбоцистеина и амоксициллина при обострении хронического бронхита, содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается, что обеспечивает синергичный эффект и лучшую эрадикацию патогенных микроорганизмов [16].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что карбоцистеин снижает экспрессию рецепторов к человеческому вирусу гриппа в эпителиальных клетках дыхательных путей путем торможения фактора NF- κ B и увеличения уровня pH в эндосомах клеток [19]. Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что карбоцистеин уменьшает воспалительные процессы в дыхательных путях и гиперпродукцию слизи при воздействии условного стимула (табачный дым) после заражения вирусом гриппа через активацию NF-E2-связанного фактора [20]. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека [21]. Он оказывает влияние на

воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки ИЛ-6, ИЛ-8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного иммуноглобулина А на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [5, 16, 22].

Действие карбоцистеина проявляется на всех уровнях респираторного тракта: как на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, так и носоглотки, носовых пазух и среднего уха [1, 3, 23, 24]. Прямым показанием для применения карбоцистеина является кашель с вязкой, трудноотделяемой мокротой [5, 23].

Карбоцистеин восстанавливает вязкость и эластичность слизи, улучшает мукоцилиарный клиренс, восстанавливает секрецию IgA. Плохая растворимость и низкий уровень pH потребовали разработки адаптированной лекарственной формы [1, 5, 6, 25, 26].

В частности, сироп Флюдитек® представляет собой хорошо забуференный раствор карбоцистеина, который выпускается в виде 5% (для взрослых) и 2% (для детей) сиропа с приятным вкусом. По данным Г. Л. Балясинской и соавт., при лечении препаратом Флюдитек® (в сравнении с амброксолом) у детей до 5 лет достоверно уменьшалась средняя продолжительность бронхообструктивного синдрома и кашля, а также длительность госпитализации [27]. При обследовании детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) нижних дыхательных путей в возрасте от 2 до 12 лет, получавших карбоцистеин (Флюдитек®) (основная группа) и ацетилцистеин (контрольная группа), Н. А. Соловьевой и соавт. показана более высокая клиническая эффективность терапии, подтверждена безопасность и хорошая переносимость мукоактивной терапии в основной группе [24].

В результате сравнительной оценки клинической эффективности карбоцистеина (Флюдитек®) и отхаркивающих растительных препаратов выявлено, что карбоцистеин высокоэффективен и безопасен у детей с повторными респираторными инфекциями нижних дыхательных путей в возрасте от 2 до 17 лет. Отмечено, что назначение карбоцистеина в первые дни заболевания достоверно уменьшало его длительность и продолжительность госпитализации, уменьшало длительность кашля и влажных хрипов в легких, способствовало повышению местного иммунитета (sIgA), в отличие от пациентов группы сравнения [5, 25].

В ходе сравнительного исследования у детей от 3 до 8 лет с заболеваниями верхних дыхательных путей (ринит, аденоидит), получавших карбоцистеин, показана более высокая его клиническая эффективность в виде отхождения и уменьшения назального секрета, уменьшения отека слизистой носа, нормализации носового дыхания и данных эксфолиативной цитогаммы назального секрета по сравнению с пациентами контрольной группы (без применения муколитиков) [28]. Сходные данные получены авторами, определявшими эффект препарата Флюдитек® в комбинации с антибактериальной терапией (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины 3-го поколения и макролиды) и деконгестантами у детей с острым риносинуситом, острым экссудативным средним отитом, острым ринофарингитом [29].

Следует отметить, что имеются многочисленные публикации о высокой терапевтической эффективности карбоцистеина у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (снижение частоты обострений и улучшение качества жизни пациентов) [30, 31]. В ходе клинического исследования пациентов с хроническим бронхитом установлено, что в результате терапии с включением карбоцистеина в 3,5 раза снижается вязкость мокроты, на 4-й день от начала лечения восстанавливается мукоцилиарный транспорт, имеется стойкий эффект «последствия» в течение 8 дней после окончания терапии [32]. Имеющийся у карбоцистеина эффект «последствия» позволяет рекомендовать его курсами при хронических заболеваниях легких, требующих длительной мукорегулирующей терапии. Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что при применении карбоцистеина отсутствует риск чрезмерного разжижения мокроты [1, 3, 5–9, 25, 27, 32].

По данным клинических исследований карбоцистеин имеет высокий профиль безопасности [31]. В систематическом кохрановском обзоре 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше двух лет, с целью определения эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРИ был сделан вывод о безопасности карбоцистеина у детей старше двух лет [33].

Подчеркнем, что подбор мукорегуляторов особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста, так как склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженная гиперпродукция и повышенная вязкость слизи, узость дыхательных путей являются при этом основными патогенетическими факторами.

Анализ современной литературы показал высокую эффективность и безопасность назначения карбоцистеина при следующих заболеваниях: 1) острые, особенно повторные, рецидивирующие и затяжные респираторные инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся диффузными влажными хрипами в легких, гиперпродукцией мокроты; 2) острый бронхообструктивный синдром при ОРИ (в сочетании с бронхолитическими средствами), сопровождающийся вязкой, трудноотделяемой мокротой, ухудшением ее эвакуации; 3) хронический бронхит.

Положительный мукоактивный эффект достигается при комплексном лечении, включающем лечебно-охранительный режим, достаточную гидратацию, рациональную диету, этиотропную терапию (по показаниям

противовирусные препараты, антибиотики). С целью улучшения дренажной функции нижних дыхательных путей используется кинезитерапия, дыхательная гимнастика.

В целом карбоцистеин является современным мукоактивным препаратом с мукорегулирующим эффектом, что выводит его в ряд наиболее востребованных при лечении как острой, так и хронической, рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

Литература

1. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 120 с.
2. Мизерницкий Ю. Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под общ. ред. Царегородцева А. Д., Таболина В. А. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / Под ред. Каганова С. Ю. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 7: 123–140.
3. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 152.
4. Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition) // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13: 399–397.
5. Ермакова И. Н., Мизерницкий Ю. Л. Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей // Земский врач. 2012; 5 (16): 12–16.
6. Мизерницкий Ю. Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2016; 61 (5): 19–23.
7. Батожаргалова Б. Ц., Мизерницкий Ю. Л. Проблема табакокурения у подростков и обоснование роли антисмокинговых программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких // Детская и подростковая реабилитация. 2011; 2 (17): 52–60.
8. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Батожаргалова Б. Ц. и соавт. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей // Вопр. практ. педиатрии. 2011; 6 (5): 69–64.
9. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Батожаргалова Б. Ц. и соавт. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // Врач. 2009; 12: 78–82.
10. Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3 (4): 659–669.
11. Ishibashi Y., Takayama G., Inouye Y., Taniguchi A. Carbocysteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins // Eur J Pharmacol. 2010, Sep 1; 641 (2–3): 226–228.
12. Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H. et al. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells // Respirology. 2009. № 14 (7): 1027–1034.
13. Новиков Ю. К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. 15 (5): 357–360.
14. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Expert Opin Pharmacother. 2009. 10 (4): 693–703.
15. Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients // Br J Clin Pharmacol. 2003. 55 (6): 504–510.
16. Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance // Eur Respir J. 1999, Aug; 14 (2): 452–467.
17. Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al. Variation in the attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine // J Infect Chemother. 2008, Aug; 14 (4): 333–336.
18. Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T. et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae // Microb. Pathog. 2001. 30 (3): 121–127.
19. Yamaya M., Nishimura H., Shinya K. et al. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2010, Aug; 299 (2): 160–168.
20. Yageta Y., Ishii Y., Morishima Y. et al. Carbocysteine reduces virus-induced pulmonary inflammation in mice exposed to cigarette smoke // Am J Respir Cell Mol Biol. 2014, May; 50 (5): 963–973.
21. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // Eur. Respir. J. 2006. 28 (1): 51–58.
22. Богданова А. В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей/Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 5. М., 2005: 77–79.
23. Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K. et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp // Auris Nasus Larynx. 2012, Feb; 39 (1): 38–37.
24. Соловьева Н. А., Кулакова Г. А., Курмаева Е. А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей // Практическая медицина. 2013. 6 (75): 188–195.
25. Ермакова И. Н. Эффективность препарата флюдитек при лечении острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Педиатрия. 2007; 1: 93–100.
26. Делягин В. М., Быстрова Н. Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999. С 70.

27. Балясинская Г. Л., Тимаков Е. Ю. Опыт применения препарата флюдитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. 55 (4): 45–49.
28. Тарасова Г. Д., Иванова Т. В., Протасов П. Г. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Российская оториноларингология. 2005. 6 (19): 77–81.
29. Балясинская Г. Л., Люманова С. Р., Ланда Р. И. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей // Рос. оториноларингол. 2006. № 6 (25): 84–86.
30. Esposito A., Valentino M. R., Bruzzese D. et al. Effect of carbocysteine in prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): an observational study // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2016. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.003.
31. Бережной В. В., Гляделова Н. П. Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы) // Современная педиатрия. 2015. 8 (72): 57–66.
32. Braga P. C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis // Respiration. 1990; 57 (6): 353–358.
33. Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2013, May 31; (5): CD003124.

Ю. Л. Мизерницкий*¹, доктор медицинских наук, профессор
И. М. Мельникова**, доктор медицинских наук

* **ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва**

** **ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль**

¹ Контактная информация: yulmiz@mail.ru

Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике/ Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова

Для цитирования: Лечащий врач № 9/2018; Номера страниц в выпуске: 42-45

Теги: респираторные заболевания, кашель, бронхи, мукоцилиарный клиренс
