

Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей

К.м.н. Н.П. Княжеская, к.м.н. Е.В. Бобков

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Процесс образования бронхиального секрета, его продвижения в проксимальном направлении является одной из защитных функций органов дыхания. Бронхиальный секрет не только механически защищает эпителий от микробов, но и обладает бактериостатическими свойствами. В данной ситуации проводится симптом-ориентированная терапия в соответствии с наиболее частыми жалобами на проявления болезни. В качестве основной терапии чаще всего рекомендуется щадящий режим физических нагрузок, назначается домашний режим. Кроме того, используются муколитические или противокашлевые средства. Особый акцент делается на группе муколитических препаратов, одним из представителей которых является ацетилцистеин, обладающий (наряду с муколитическим) антиоксидантным и антитоксическим эффектом. Разжижая мокроту и увеличивая ее объем, ацетилцистеин облегчает ее выделение, способствует отхаркиванию, уменьшает воспалительные явления. Несмотря на длительное применение (более 50 лет) в клинической практике, препарат не утратил своего значения. Исследования последних лет показали его влияние на бактериальные биопленки, что способствует его более широкому применению в лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: муколитики, мукоцилиарный клиренс, антиоксиданты, цитопротекторы, биопленки, ацетилцистеин.

Для цитирования: Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей // РМЖ. 2018. № 3(1). С. 30–35.

ABSTRACT

Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases

Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The process of bronchial mucus formation and its proximal movement is one of the protective functions of the respiratory system. Bronchial mucus provides not only mechanical protection of the epithelium from microbes, but it also has bacteriostatic properties. In this situation, a symptom-oriented therapy is used to manage the most frequent manifestations of the disease. Most often, regime of moderate physical activity and a home care regime is recommended as the main therapy. In addition, mucolytic or antitussive agents are used to support the treatment process. Particular emphasis is placed on the group of mucolytics. Acetylcysteine is a representative of this group of drugs, which provides not only mucolytic, but also the antioxidant and antitoxic effects. Acetylcysteine thins the sputum, increases its volume, contributes to its expectoration, and reduces inflammation as well. The drug has been used in clinical practice for more than 50 years and has not lost its value yet. Recent studies have shown its effect on bacterial biofilms, which contributes to its wider use in the treatment of upper and lower respiratory tract.

Key words: mucolytics, mucociliary clearance, antioxidants, cytoprotectors, biofilms, acetylcysteine.

For citation: Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases // RMJ. 2018. № 3(1). P. 30–35.

ВВЕДЕНИЕ

Острый и хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легких, бронхиальная астма, ателектаз легкого вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой и другие заболевания легких почти всегда сопровождаются нарушением отхождения мокроты. Это связано с увеличением количества и изменением состава трахеобронхиального секрета, нарушением механизмов его удаления. Зстой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких. Кроме того, у пациентов с острыми

и хроническими респираторными заболеваниями продуцируемый вязкий секрет может вызвать бронхиальную обструкцию. Надо отметить, что скопление бронхиального секрета не только влияет на дренажную функцию бронхов, но и снижает активность местных иммунологических процессов. Было установлено, что при вязком бронхиальном секрете уменьшается содержание в нем секреторного иммуноглобулина А (IgA), что, естественно, снижает местную защиту и способствует инфицированию и развитию бронхолегочного воспаления [1–4].

Поэтому в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей широко применяются отхаркивающие

препараты с целью улучшения отхождения мокроты. Подавляющее большинство пациентов отмечают улучшение дыхания после откашливания.

Эффективность кашля и его интенсивность зависят от вязкости, эластичности и текучести бронхиального секрета. Однако вследствие гипервентиляции и появления биологических субстанций, сопровождающих воспалительный процесс, происходит повышение вязкости бронхиального секрета, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности мукоцилиарного транспорта — основного санационного механизма бронхиального дерева. Он осуществляется с помощью цилиарных клеток, каждая из которых содержит около 200 ресничек, совершающих 230–260 колебательных движений в минуту. Скорость мукоцилиарного транспорта у здорового человека колеблется от 4 до 20 мм/мин, поэтому контакт эпителиальной клетки с повреждающим фактором минимален (0,1 с). Эвакуация слизи по спирали столь равномерна, что не раздражает кашлевые рецепторы, и слизь самопроизвольно заглатывается. Продуктивный кашель свидетельствует о несостоятельности мукоцилиарного клиренса и необходимости подключения дополнительного механизма эвакуации слизи за счет высокой скорости выдоха (5–6 л/с) при кашле. Классическим клиническим примером повреждения цилиарного звена является синдром неподвижности, акинезии ресничек, при котором цепочка патогенетических симптомов обусловлена локальным повреждением ресничек. Кроме того, мукоцилиарный клиренс обеспечивает удаление из нижних и верхних дыхательных путей, а также из связанных с ними околоносовых пазух, евстахиевых труб и среднего уха до 90–95% попавших туда патогенов. Эффективность этого защитного механизма определяется, с одной стороны, морфофункциональным состоянием реснитчатых эпителиальных клеток, а с другой — объемом, составом и реологическими свойствами слизи [26]. Вместе с тем при большинстве острых инфекций и хронических заболеваний респираторного тракта имеются расстройства этих составляющих адекватного мукоцилиарного клиренса. Поэтому в комплексном лечении этих болезней крайне важно восстановить нарушенную в результате воздействия экзогенных и эндогенных факторов дренажную функцию различных участков дыхательных путей.

Лечение

В связи с тем, что острые респираторные заболевания с трудом поддаются каузальному лечению, как правило, проводится симптом-ориентированная терапия в соответствии с наиболее частыми жалобами на проявления болезни. В качестве основной терапии чаще всего рекомендуются щадящие физические нагрузки, домашний режим; используются муколитические или противокашлевые средства. Однако довольно часто врачи назначают также антибиотики, которые (по причине вирусной природы большинства острых респираторных инфекций, в т. ч. бронхита) не оказывают никакого действия или воздействуют лишь на сопутствующие бактериальные инфекции. Помимо этого, антибиотики могут вызвать такие нежелательные побочные эффекты, как диарея или аллергические реакции. Чрезмерное применение антибиотиков развивает у микроорганизмов невосприимчивость к лечению [5–7]. Длительное время основными препаратами, применяемыми для лечения острых респираторных заболеваний, были отхаркивающие

средства, действие которых в значительной мере связано со стимуляцией рецепторов слизистых оболочек бронхиального дерева и механическим усилением продвижения мокроты.

Препараты, влияющие на отделение мокроты, делят на 2 основные группы [34]:

- стимулирующие отхаркивание (секретомоторные): рефлекторного действия (термопсис, истод, алтей, терпингидрат и т. д.); резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид и др.);
- бронхосекретолитические (муколитические): протеолитические ферменты (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.); синтетические муколитики (ацетилцистеин, карбоцистеин, бромгексин, амброксол).

Секретомоторные препараты усиливают физиологическую активность мерцательного эпителия и перистальтические движения бронхиол, способствуя продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей в верхние и ее выведению. Этот эффект обычно сочетается с усилением секреции бронхиальных желез и некоторым уменьшением вязкости мокроты. В свою очередь, препараты этой группы условно делят на 2 подгруппы: рефлекторного и резорбтивного действия.

Средства рефлекторного действия (препараты лекарственных растений, натрия бензоат, терпингидрат и др.) при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы слизистой оболочки желудка и рефлекторно влияют на бронхи и бронхиальные железы. Эффект некоторых препаратов связан также со стимулирующим воздействием на рвотный и дыхательный центры (термопсис). К средствам рефлекторного действия относятся также препараты с преобладающей рвотной активностью (апоморфин, ликорин), оказывающие в малых дозах отхаркивающий эффект. Для стимуляции отхаркивания при бронхолегочных заболеваниях издавна широко применяют не только лекарственные растения в виде отваров, настоев, микстур, грудных сборов и т. д., но и некоторые выделенные из растений активные вещества [8, 9]. Ряд препаратов рефлекторного действия частично обладает также резорбтивным эффектом: содержащиеся в них эфирные масла и другие вещества выделяются через дыхательные пути и вызывают усиление секреции и разжижение мокроты.

Препараты резорбтивного действия (йодид натрия и калия, аммония хлорид, частично — натрия гидрокарбонат и др.) оказывают эффект, достигая слизистой оболочки дыхательных путей, стимулируют бронхиальные железы и вызывают непосредственное разжижение (гидратацию) мокроты; в определенной мере они стимулируют также моторную функцию мерцательного эпителия и бронхиол. Особенно активно влияют на вязкость мокроты препараты йода [10].

Муколитики (бронхосекретолитики). Первыми препаратами этой группы были *протеолитические ферменты* (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза и др.). Однако их применение ограничивается не только высокой стоимостью, но и опасностью развития аллергических реакций и деструктивных процессов в легочной ткани. В связи с возможными осложнениями препараты используются крайне редко, по специальным показаниям.

Синтетические муколитики. Определенным прорывом в разработке препаратов, влияющих на вязкость мокроты и обладающих мощным отхаркивающим действием, было создание синтетических муколитиков (ацетилцистеина, карбоцистеина, бромгексина, амброксола). Синтетические муколитики являются препаратами выбора при лечении кашля, вызванного заболеваниями нижних отделов дыхательных путей (трахеиты, бронхиты, пневмонии), в т. ч. и у детей с пониженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, длительное течение бронхита, пневмония, муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина).

Несмотря на принадлежность к одному классу лекарственных препаратов, муколитические препараты различаются по механизму действия. Так, ацетилцистеин способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты. Бромгексин в печени подвергается деметилированию и окислению, часть метаболитов (амброксол) сохраняет активность. Амброксол по своим физико-химическим свойствам близок к бромгексину, но отличается отсутствием метильной группы при атоме азота в боковой цепи и наличием гидроксила в пара-положении гексильного ядра. Таким образом, именно амброксол является активно действующим метаболитом бромгексина [11–13].

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА МУКОЛИТИКОВ

Амброксол разжижает мокроту за счет стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридами мокроты, стимулирует образование сурфактанта, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая ее вязкость и адгезивные свойства. Стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Препарат также оказывает незначительное противокашлевое действие. Амброксол способен стимулировать выработку эндогенного сурфактанта, поверхностно-активного вещества липидо-белково-мукополисахаридной природы, синтезируемого в альвеолярных клетках [12, 14]. Легочный сурфактант является антиагглютинантным фактором, он выстилает в виде тонкой пленки внутреннюю поверхность альвеол и обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания [15, 16]. Кроме того, он защищает альвеолы от воздействия неблагоприятных факторов, способствует регулированию реологических свойств бронхолегочного секрета, улучшению его «скольжения» по эпителию, снижению вязкости слизи, повышает текучесть мокроты и облегчает ее выделение из дыхательных путей. Амброксол также замедляет и распад сурфактанта [17]. По данным литературы, известно о противовоспалительном и иммуномодулирующем действии амброксола. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывая подавляющее действие на продукцию мононуклеарными медиаторами воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность [18, 19]. Амброксол потенцирует действие антибиотиков, способствуя увеличению их концентрации в очаге инфекции [20].

Карбоцистеин обладает муколитическим и отхаркивающим действием. Нормализует количественное соотношение

кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, редуцирует число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшает выработку слизи. Важно отметить, что карбоцистеин повышает эффективность глюкокортикоидной (взаимно) и антибактериальной терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, снижает бронхиальную гиперреактивность [21–23].

Эрдостеин — муколитик и стимулятор моторной функции дыхательных путей. Препарат оказывает муколитическое и отхаркивающее действие. Эффективность обусловлена действием активных метаболитов: тиоловые группы метаболитов вызывают разрыв дисульфидных мостиков, связывающих волокна гликопротеинов, что приводит к снижению вязкости бронхиального секрета и облегчению его отхождения. В результате эрдостеин способствует освобождению дыхательных путей от секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и повышает эффективность мукоцилиарного транспорта в их верхних и нижних отделах. Угнетает адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей. Аминогруппы препарата блокируют свободные радикалы кислорода и препятствуют инактивации α_1 -антитрипсина у курильщиков, тем самым уменьшая повреждающее действие табачного дыма. Увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями, защищает гранулоциты от повреждающего действия табачного дыма. Повышает концентрацию амоксициллина в бронхиальном секрете, что позволяет добиться более быстрого ответа на терапию по сравнению с таковым при монотерапии амоксициллином. Эффект от терапии эрдостеином развивается на 3–4-е сутки лечения. Не влияет на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), т. к. не содержит свободных SH-радикалов.

Ацетилцистеин оказывает тройное фармакологическое действие: муколитическое, антиоксидантное, антитоксическое. Ацетилцистеин хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1 ч. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками. Действие препарата начинается сразу при поступлении в кровь и, соответственно, достижении бронхолегочной системы [5, 8].

Муколитическое действие N-ацетилцистеина обусловлено способностью его свободных сульфидрильных групп разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и уменьшению вязкости слизи [10, 15]. Препарат разжижает также гной. Разжижая мокроту и увеличивая ее объем, ацетилцистеин облегчает ее выделение; способствует отхаркиванию; уменьшает воспалительные явления. Было проведено сравнительное исследование влияния 2-х муколитиков с различными механизмами действия: ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут и амброксола в дозе 90 мг/сут на мукоцилиарный транспорт у 12 злостных курильщиков с гиперсекреторным бронхитом. В рамках двойного слепого двухпериодного клинического испытания с перекрестным дизайном, в котором два 10-дневных цикла приема муколитиков разделял 10-дневный период

приема плацебо, показано, что ацетилцистеин и амброксол, применяемые как до, так и после плацебо, привели к значительному улучшению показателей мукоцилиарного транспорта. При этом ацетилцистеин показал несколько большую эффективность, чем амброксол, хотя это различие не подтверждалось математически. Общая действенность муколитиков была во всех случаях выше, чем у плацебо, а последовательность введения препаратов не влияла на степень их эффективности [16].

С учетом мощного муколитического действия ацетилцистеин применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты, с присоединением гнойной инфекции (острый и хронический бронхит, пневмония, бронхоэктазия, муковисцидоз и др.). Описана способность ацетилцистеина блокировать адгезию наиболее частых и активных респираторных патогенов — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* к эпителиоцитам дыхательных путей [17, 18].

В исследованиях также показано, что ацетилцистеин подавляет репликацию вирусов. При инфицировании респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) поражается респираторный эпителий, что может приводить не только к острому, но и, как было недавно доказано, к хроническому воспалению. При этом вирус вызывает высвобождение муцинов и потерю активности ресничек, тем самым подавляя клиренс слизи и увеличивая объем мокроты. Ацетилцистеин, в свою очередь, восстанавливает структуру эпителия, его нормальную толщину и число бокаловидных клеток; снижает стимулированную вирусом избыточную экспрессию муцина [19]. Эти эффекты муколитика коррелируют с его антиоксидантным действием — нормализацией внутриклеточного содержания H_2O_2 и глутатиона в эпителиоцитах [20–22].

Ацетилцистеин оказывает **антиоксидантное действие**, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. Защитный механизм ацетилцистеина основан на способности его реактивных сульфгидрильных групп связывать химические радикалы. Как антиоксидант ацетилцистеин защищает печень от воздействия некоторых токсических веществ. Вносит существенный вклад в глутатионовый каскад, способствуя синтезу глутатиона, в организме. Обмен и выработка ацетилцистеина и глутатиона тесно связаны — прием ацетилцистеина повышает уровень глутатиона в организме, чего нельзя достичь даже приемом добавок самого глутатиона. Ацетилцистеин способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом, способствуя детоксикации вредных веществ [22–24].

Цитопротективное действие ацетилцистеина, тесно связанное с его антиоксидантными свойствами, определяет возможности его применения при различных заболеваниях и патологических состояниях. Влияние ацетилцистеина на процесс программированной гибели клеток с замедлением процессов естественного старения вызывает значительный интерес исследователей и открывает перспективы его использования во многих областях медицины: в кардиологии, андрологии и даже онкологии [25, 26].

Антитоксическое действие. Тиоловые группы ацетилцистеина позволяют также обезвреживать альде-

Легкое дыхание — свобода от кашля!



НОВИНКА*

* Новый препарат в портфеле компании «Эспарма ГмХ» в РФ.

НАСТОЯЩЕЕ
НЕМЕЦКОЕ
КАЧЕСТВО



Регистрационный номер:
ЛП-003896 от 11.10.2016

ЭСПА-НАЦ®

отхаркивающее муколитическое средство

- ❄ Разжижает мокроту
- ❄ Облегчает отхождение мокроты
- ❄ Сохраняет активность при гнойной мокроте

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306.
Тел.: +7 (499) 579-33-70. Факс: +7 (499) 579-33-71
www.esparma.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

гиды, фенолы, акролеин (основной токсин, содержащийся в пережаренном масле и сигаретном дыме). Одним из свойств целого ряда болезнетворных микроорганизмов является способность вырабатывать токсины, нарушающие кислотно-щелочное равновесие в тканях и провоцирующие воспалительную реакцию. Токсины провоцируют окислительный стресс, приводящий к снижению тканевого содержания SH-групп. Поставляя тиоловые группы, ацетилцистеин препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие, тесно связанное с антиоксидантным эффектом препарата. Накопление глутатиона также позволяет обезвреживать многочисленные токсины. Это самый известный антидот при отравлении парацетамолом. Существует целый ряд исследований, подтверждающих высокую антиоксидантную эффективность ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, бледной поганкой, кадмием, ртутью [27, 28].

Взаимодействие с антибиотиками. В лабораторных опытах, проведенных *in vitro*, когда в пробирке одновременно смешивали ацетилцистеин с антибиотиками, была доказана несовместимость препарата с полусинтетическими пенициллинами, за исключением амоксициллина; антибиотиками тетрациклинового ряда, кроме доксициклина; аминогликозидами; антибиотиками цефалоспоринового ряда, за исключением лоракарбефа и цефуроксима; амфотерицином В. В пробирке эти антибиотики вступали в химическую реакцию с сульфгидрильной группой ацетилцистеина, в результате снижался терапевтический эффект обоих медикаментов. Несмотря на то что лекарственное взаимодействие было отмечено только *in vitro*, нельзя исключать, что возможно протекание такой химической реакции в организме человека, а это, в свою очередь, может снизить эффект от лечения, привести к прогрессированию инфекции и развитию тяжелых осложнений. Поэтому после приема ацетилцистеина эти антибиотики можно принимать только через 2 ч. При заболеваниях печени это время должно быть увеличено, т. к. у таких пациентов ацетилцистеин из организма выводится дольше. Также этот интервал нужно выдерживать при назначении инъекционных форм антибиотиков и ацетилцистеина. В лабораторных опытах не наблюдалась инактивация эритромицина и тиамфеникола.

Во избежание взаимной инактивации при ингаляциях и инсталляциях не рекомендуется смешивать ацетилцистеин с антибиотиками.

Влияние ацетилцистеина на биопленки. Доказано, что ацетилцистеин подавляет образование биопленок грамположительными и грамотрицательными бактериями и грибами, а также разрушает зрелые биопленки [29, 30]. Продемонстрирована дозозависимая бактерицидность ацетилцистеина в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, находящихся в смешанной биопленке, которая при этом подвергалась частичной дезинтеграции [31].

Одним из препаратов ацетилцистеина является Эспа-Нац[®], производитель — «Эспарма ГмБХ» (Германия). Препарат имеет высокий профиль эффективности и безопасности и обладает доказанной терапевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью оригинальному препарату. Согласно рекомендациям по применению, порошок (200 или 600 мг) растворяют в 1 стакане горячей воды, принимают внутрь после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический

эффект препарата. Суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 400–600 мг, для детей от 6 до 14 лет — 400 мг, от 2 до 6 лет — 200–300 мг. При наличии муковисцидоза у детей от 2 до 6 лет суточная доза увеличивается до 400 мг, а у детей старше 6 лет — до 600 мг.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Совершенно очевидно, что основной областью применения муколитических препаратов является пульмонология. Эффективность и безопасность лечения ацетилцистеином больных с острыми и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы доказаны в большом количестве исследований [7, 32, 33]. Длительность приема ацетилцистеина при острых респираторных заболеваниях составляет 5–7 дней. При хронических легочных заболеваниях продолжительность терапии определяется лечащим врачом. При хронических бронхитах, ХОБЛ и муковисцидозе препарат следует принимать более длительное время для достижения профилактического эффекта. Особый интерес вызывает возможность использования муколитических средств у больных ХОБЛ. В настоящее время отхаркивающие препараты не входят в рекомендации по лечению ХОБЛ. Исключение составляет ацетилцистеин, применяющийся в качестве не отхаркивающего, а антиоксидантного средства. Тем не менее в клинической практике эти препараты широко применяются. Продолжающиеся исследования, по-видимому, внесут ясность в этот вопрос.

У курильщиков без клинических признаков ХОБЛ прием ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут сопровождается улучшением клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и повышением фагоцитарной активности макрофагов, уменьшением продукции супероксид-аниона и уровней маркеров воспаления [34, 35]. Муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний, но следует учитывать, что применение муколитических средств требует достаточной гидратации больного и должно сопровождаться использованием методов кинезиотерапии (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика).

В оториноларингологической практике также широко используют муколитическое действие ацетилцистеина при гнойных синуситах и воспалениях среднего уха. Ацетилцистеин способствует санации и восстановлению дренажа околоносовых пазух, улучшению их вентиляции и мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки околоносовых синусов, а также обеспечивает разжижение густого, вязкого секрета, способствует его удалению [36].

С осторожностью следует назначать ацетилцистеин пациентам с бронхиальной астмой (им необходимо обеспечить дренаж мокроты), заболеваниями печени, почек, надпочечников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей почти всегда сопровождаются таким симптомом, как кашель, эффективность и интенсивность которого зависят от вязкости, эластичности и текучести бронхиального секрета. В комплексном лечении этих болезней

крайне важно восстановить нарушенную в результате влияния экзогенных и эндогенных факторов дренажную функцию различных участков дыхательных путей. Именно поэтому в лечении острых и хронических заболеваний дыхательных путей широко применяются отхаркивающие препараты с целью изменения реологических свойств мокроты и улучшения ее отхождения.

Таким образом, важными составляющими комплексной терапии кашля являются муколитики. В целом выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой и наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты. Согласно результатам многочисленных клинических исследований, ацетилцистеин является безопасным и эффективным муколитическим препаратом и может быть рекомендован при лечении бронхолегочных заболеваний со слизистым и слизисто-гнойным секретом в дыхательных путях.

Литература

1. Cough. Understanding and treating a problem with many causes. American College of Chest Physicians. 2000.
2. Княжеская Н. П. Место ацетилцистеина в комплексной терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей // Справочник поликлинического врача. 2010. № 3. С. 26–31 [Knjazheskaja N. P. Mesto aceticisteina v kompleksnoj terapii ostryh i hronicheskix zabolevanij dyhatel'nyh putej // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2010. № 3. S. 26–31 (in Russian)].
3. Овчаренко С.И. Кашель: этиология, диагностика, подходы к лечению // Consilium Medicum. 2006. № 8 (1). С. 552–557 [Ovcharenko S.I. Kашель: jetiologija, diagnostika, podhody k lecheniju // Consilium Medicum. 2006. № 8 (1). S. 552–557 (in Russian)].
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P., for the Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 166. P. 675–679.
5. Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике // PMЖ. 2008. Т. 16. № 2. С. 78–82 [Berdnikova N.G., Cyganko D.V., Demidova G.V. Osobennosti primeneniya aceticisteina v klinicheskoy praktike // RMZh. 2008. T. 16. № 2. S. 78–82 (in Russian)].
6. Palamides A., Negrin R., Catozzo L., et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Drug Investig. 2005. Vol. 25(6). P. 401–408.
7. Barnes P.J., Adcock I.M., Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases // Eur. Respir. J. 2005. Vol. 25 (3). P. 552–563.
8. A. Ekberg-Jansson, S. Larsson, C.-G. Lofdahl. Preventing exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Two recent Cochrane reviews report effective regimens // BMJ. 2001. Vol. 322(7297).
9. Dreisin R.B., Mostow S.R. Sulfhydryl-mediated depression of ciliary activity: an adverse effect of acetylcysteine // J Lab Clin Med. 1979. Vol. 93 (4). P. 674–678.
10. Roomans G.M., Tegner H., Toemalm N.G. Acetylcysteine and its derivatives: functional and morphological effects on tracheal mucosa in vitro // Eur J Respir Dis. 1983. Vol. 64 (6). P. 416–425.
11. Справочник практикующего врача. Интернет-ресурс: <http://www.pamba.ru/nerve/expectorate/data/tpl-print/> [Spravochnik praktikujushhego vracha. Internet-resurs: <http://www.pamba.ru/nerve/expectorate/data/tpl-print/> (in Russian)].
12. Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Обоснование выбора препарата для лечения кашлевого синдрома и заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты // PMЖ. 2007. №18. С. 1312 [Knjazheskaja N.P., Chuchalin A.G. Obosnovanie vбора preparata dja lechenija kashlevogo sindroma i zabolevanij, soprovozhdajushhihsja vydeleniem mokrototy // RMZh. 2007. №18. S. 1312 (in Russian)].
13. Чучалин А.Г. Княжеская Н.П., Кравченко Н.Ю. Место муколитического препарата Лазолван (амброксол) в клинической практике // PMЖ. 2005. № 26. С. 1736 [Chuchalin A.G. Knjazheskaja N.P., Kravchenko N.Ju. Mesto mukoliticheskogo preparata Lazolvan (ambroksol) v klinicheskoy praktike // RMZh. 2005. № 26. S. 1736 (in Russian)].
14. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Отхаркивающие препараты в практике врача-интерниста. Особенности препарата Лазолван (амброксол) // Справочник поликлинического врача. 2012. № 2 [Knjazheskaja N.P., Bobkov E.V. Otharkivajushhie preparaty v praktike vracha-internista. Osobennosti preparata Lazolvan (ambroksol) // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 2 (in Russian)].
15. Knowles M.R., Boucher R.C. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways // The Journal of Clinical Investigation. 2002. Vol. 109 (5). P. 571–577. <https://doi.org/10.1172/jci15217>
16. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics // Eur J Respir Dis Suppl. 1985. Vol. 139. P. 142–145.
17. Riise G.C., Qvarfordt I., Larsson S. et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae to human oropharyngeal epithelial cells in vitro // Respiration. 2000. Vol. 67 (5). P. 552–558. <https://doi.org/10.1159/000067473>
18. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N. et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells // Microbiol Immunol. 1999. Vol. 43 (2). 107–113. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1999.tb02381.x>
19. Mata M., Sarrion I., Armengot M. et al. Respiratory Syncytial Virus Inhibits Ciliogenesis in Differentiated Normal Human Bronchial Epithelial Cells: Effectiveness of N-Acetylcysteine // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (10). e48037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048037>.
20. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Bucler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // Free Radic. Biol. Med. 1989. Vol. 6 (6). P. 593–597.
21. Demedts M., Behr J., et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis // N. Eng. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 2229–2242.
22. Droge W. Cysteine and glutathione deficiency in AIDS patients: a rationale for the treatment with N-acetylcysteine // Pharmacology. 1993. Vol. 46. P. 61–65.
23. Feldman L., Efrati S., et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine // Kidney Int. 2007.
24. Ercal N., Neal R., Treeratphan P. et al. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats // Arch Environ Contam Toxicol. 2000. Vol. 39 (2). P. 251–256. <https://doi.org/10.1007/s002440010102>
25. Mayer M., Noble M. 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. 1994. Vol. 91 (16). P. 7496–7500.
26. Lindner H., Holier E., Erd B. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines // Blood. 1997. Vol. 89 (6). P. 1931–1938.
27. Lheureux P., Even-Adin D., Askenasi R. Current status of antidotal therapies in acute human intoxications // Acta. Clin. Belg. 1990. Vol. 13. P. 29–47.
28. Sule A.A., Tai D.Y., Tze C.C. Potentially fatal paracetamol overdose and successful treatment with 3 days of intravenous N-acetylcysteine regime – a case report // Ann Acad Med Singapore. 2006. Vol. 35 (2). P. 108–111.
29. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections // Respir Med. 2016. Vol. 117. P. 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.06.015>
30. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014. Vol. 18 (19). P. 2942–2948.
31. Domenech M., Garcia E. N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated Streptococcus pneumoniae and Nontypeable Haemophilus influenzae // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2017. Vol. 61 (2). e01992-16. <https://doi.org/10.1128/aac.01992-16>
32. Grandjean E.M., Berthet P. et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials // Clin. Ther. 2000. Vol. 22. P. 209–221.
33. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. 2011. Vol. 322(7297).
34. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // Consilium medicum. Педиатрия. 2002. Т. 5. № 10. С. 17–22 [Zajceva O.V. Mukoliticheskaja terapija v kompleksnom lechenii boleznej organov dyhanija u detej // Consilium medicum. Peditrija. 2002. T. 5. № 10. S. 17–22 (in Russian)].
35. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Российские медицинские вести. 1997. № 2 (4). С. 9 [Sinopal'nikov A.I., Kljachkina I.L. Mesto mukoliticheskix preparatov v kompleksnoj terapii boleznej organov dyhanija // Rossijskie medicinskie vesti. 1997. № 2 (4). S. 9 (in Russian)].
36. Гарашенко Т.И. Мукоактивные препараты в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух // PMЖ. 2001. Т. 9. № 19 [Garashhenko T.I. Mukoaktivnyje preparaty v lechenii zabolevanij nosa i okolonosovyh pazuh // RMZh. 2001. T. 9. № 19 (in Russian)].