

## ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИИ

**Л. Новикова**, кандидат медицинских наук,  
**О. Баранова**, кандидат медицинских наук,  
**Ю. Илькович**, кандидат медицинских наук  
Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова  
**E-mail:** novikoval06@mail.ru

*Рассматриваются новые возможности применения ацетилцистеина, известного как муколитическое средство в клинической пульмонологии. Особое внимание уделено его антиоксидантному и антиокислительному действию. Описаны возможности применения ацетилцистеина при бронхиолитах и муковисцидозе.*

**Ключевые слова:** ацетилцистеин, лечение, муколитики, антиоксиданты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиолиты, муковисцидоз.

Болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости как взрослых, так и детей. Высокая распространенность объясняется многообразием этиологических факторов, легкостью передачи возбудителей и их способностью изменяться. В числе наиболее частых при обращении к врачу встречается жалоба на кашель.

Вообще кашель – это нормальная реакция дыхательных путей на различные раздражители, он служит защитным механизмом, способствующим очищению дыхательных путей от чужеродных частиц и избыточного секрета. В дыхательные пути попадает большое количество различных частиц, содержащихся в воздухе, в том числе бактерии, вирусы, поллютанты. При этом на слизистой оболочке носовой полости задерживаются только относительно крупные частицы (>50 мкм). Около 60% инородных частиц проникает в расположенные ниже отделы дыхательных путей. Так, в трахею попадают частицы диаметром 30–50 мкм, в бронхах оседают частицы диаметром 10–30 мкм, в бронхиолах – 3–10 мкм, а в альвеолах – <3 мкм.

Очищение дыхательных путей от чужеродных частиц, избыточного секрета и удаление их вместе с трахеобронхиальной слизью осуществляется с помощью сложного защитного механизма – мукоцилиарного клиренса (МЦК). Он обеспечивается хорошо скоординированной деятельностью реснитчатых эпителиоцитов и секреторного аппарата, представленного в респираторном тракте бокаловидными клетками и белково-слизистыми железами подслизистого слоя. продуцируемый ими секрет тонким слоем выстилает поверхность дыхательных путей. Его продвижение в проксимальном направлении осуществляется под влиянием колебаний ресничек на апикальной части респираторного

эпителия, которые формируют своеобразную «бегущую волну» слизи снизу вверх.

При воспалительных заболеваниях респираторного тракта возникает гиперпродукция мокроты, которая на начальных этапах носит защитный характер и способствует усилению бронхиального дренажа. По мере прогрессирования заболевания происходят не только количественные, но и качественные изменения бронхиального секрета: его вязкость и адгезивность значительно возрастают, а скорость движения замедляется или оно вовсе прекращается, что парализует МЦК и активирует кашель – ведущий защитный рефлекс, направленный на удаление из респираторного тракта мокроты и чужеродных частиц. Кашлевой клиренс не зависит от деятельности реснитчатого эпителия бронхов, но его эффективность во многом обусловлена объемом и вязкостью бронхиального секрета. Кашель с трудноотделяемой мокротой – частый клинический симптом как острых, так и хронических заболеваний органов дыхания. Поэтому мукоактивная терапия является одним из важнейших компонентов лечения.

Существует несколько вариантов систематизации мукоактивных препаратов, однако разделение их на группы по механизму действия весьма условно: один и тот же препарат может оказывать ряд воздействий на бронхи и их содержимое. По классификации, разработанной Р. Braga и соавт. [5], муколитические средства подразделяют на группы в зависимости от их влияния (прямого или непрямого) на бронхиальную секрецию (табл. 1).

Согласно другой классификации [3], мукоактивные препараты можно разделить на 3 группы (табл. 2), но и такое разделение в значительной степени условно: классификация основана на выделении ведущего (преобладающего) механизма влияния на МЦК, однако большинство препаратов оказывают комплексное действие.

Первыми препаратами из группы муколитиков были протеолитические ферменты (трипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза). Из-за возможных осложнений (аллергические реакции, деструктивные процессы в легочной ткани) эти препараты используются крайне редко – по специальному показанию. Гораздо большее практическое значение имеет группа неферментных муколитиков, которые деполимеризуют макромолекулы мокроты, расщепляя дисульфидные связи. Один из наиболее широко применяемых препаратов этой группы – ацетилцистеин, производное природной аминокислоты L-цистеина – относится

Таблица 1

### Классификация муколитических средств

Группа	Механизм действия	Лекарственные препараты	
Муколитики непрямого действия	Изменение биохимического состава и продукции слизи	S-карбоксиметилцистеин, соберерол	
	Изменение адгезии гелеобразного слоя	Амброксол, бикарбонат натрия	
	Влияние на зольевый слой и гидратацию	Вода, соли натрия, соли калия	
Муколитики прямого действия	Летучие вещества и бальзамы	Терпены	
	Разрушение полимеров слизи	Тиолы	Цистеин, ацетилцистеин, тиопронин, месна
		Ферменты	Трипсин, α-химотрипсин
	Другие	Гипертонический раствор, неорганические йодиды и др.	

к группе тиолов. Содержащиеся в его молекуле сульфгидрильные группы (-SH) разрывают внутри- и межмолекулярные дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, оказывая прямое муколитическое действие. В результате деполимеризации макромолекул мокрота, в том числе и гнойная, становится менее вязкой и адгезивной, что облегчает ее отхождение. Также возрастает скорость МЦК, что дает основания считать ацетилцистеин не только муколитиком, но и мукокинетиком. Кроме того, препарат оказывает мукорегуляторное действие, поскольку увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками.

При пероральном приеме ацетилцистеин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при этом в легких создается его терапевтическая концентрация. Уровень всасывания ацетилцистеина из ЖКТ сопоставим с его поступлением в кровь при внутримышечном введении. Действие препарата начинается уже через 30–90 мин после введения. Максимальная концентрация в плазме крови ( $\approx 2$  мкмоль/л) достигается через 2–3 ч после введения. В исследовании у взрослых с хроническим бронхитом и пневмонией определено, что муколитическое действие ацетилцистеина (разжижение и увеличение объема экспекторируемой мокроты) проявляется уже с 1-го дня применения и становится максимальным к 3-му дню [2].

В значительной степени ацетилцистеин подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Там препарат метаболизируется, путем гидролиза трансформируясь в активный метаболит цистеин. В дальнейшем цистеин служит основой, необходимой для синтеза глутатиона. Период полувыведения ацетилцистеина составляет 1 ч, увеличиваясь при циррозе печени до 8 ч; путь элиминации преимущественно печеночный ( $\approx 70\%$ ).

Многообразие лекарственных форм ацетилцистеина (таблетки, гранулы, растворы, ампулы для инъекций) облегчает выбор пути введения и позволяет индивидуализировать терапию. Существует уникальная форма ацетил-

цистеина – гранулы для приготовления горячего напитка (АЦЦ® гранулы для приготовления раствора 600 мг). Препарат применяют при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся повышенной вязкостью мокроты (острый и хронический бронхит, трахеит, пневмония, бронхоэктазы, бронхолит, муковисцидоз и др.), у взрослых и детей с 2 лет (табл. 3).

Следует подчеркнуть, что ацетилцистеин применяется при муковисцидозе как у детей, так и у взрослых. Учитывая сложный многоступенчатый механизм бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе, в лечении особое значение придают максимально эффективному очищению бронхиального дерева от вязкой мокроты, блокирующей бронхи и predisposing к их инфекционному поражению. Для этого используют комплекс мероприятий: ингаляции муколитиков (дорназа-альфа, ацетилцистеин, амброксол) и специальные физиотерапевтические приемы [1].

Безопасность использования ацетилцистеина в педиатрической практике подтверждена 34 международными исследованиями с привлечением 2064 детей в возрасте от 2 мес до 17 лет [6].

Ацетилцистеин хорошо переносится в пероральных и инъекционных формах, однако в некоторых случаях его ингаляции могут вызвать бронхиальную обструкцию у больных БА. Из редких нежелательных явлений отмечаются диспепсические расстройства, головная боль, тахикардия. Пероральный прием ацетилцистеина может инактивировать действие антибиотиков, принятых внутрь. Возможность однократного приема обоих препаратов позволяет развести время их приема на 2 ч.

Традиционно муколитики применяются при заболеваниях органов дыхания, характеризующихся образованием очень вязкой, трудно отделяемой мокроты. Нередко эти препараты назначают также для профилактики осложнений при операциях на органах дыхания, верхних дыхательных путях, после интратрахеального наркоза. Кроме того, в исследованиях *in vitro* доказано, что ацетилцистеин способен снижать

адгезию патогенных бактерий к эпителиоцитам и колонизацию дыхательных путей патогенными микробами [9].

Ацетилцистеин уже более 30 лет широко используется в клинической практике как активный муколитический агент. В 1989 г. O. Auroma и соавт. [2] обнаружили его неспецифическую активность, направленную на нейтрализацию различных свободно-радикальных групп. Было установлено, что ацетилцистеин является мощным антиоксидантом, оказывающим как прямое, так и не прямое действие даже в очень низких концентрациях. Это послужило началом нового этапа в использовании ацетилцистеина и значительно расширило спектр его применения в пульмонологии и других областях медицины.

Классификация мукоактивных препаратов

Таблица 2

Группа мукоактивных препаратов	Механизм действия	Препараты
Муколитики	<i>Ферментные</i> : разжижают мокроту путем деполимеризации ДНК	Трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза
	<i>Неферментные</i> : разжижают мокроту путем разрыва дисульфидных связей	Ацетилцистеин, карбоцистеин, месна, бромгексин, амброксол
Мукорегуляторы	Уменьшают образование слизи	Карбоцистеин, фенспирид, глюкокортикоиды, М-холинолитики
Мукокинетики	Ускоряют транспорт слизи	Адреномиметики, М-холинолитики, метилксантины

Режим дозирования препарата АЦЦ

Таблица 3

Группа пациентов	Назначение АЦЦ
Взрослые и подростки старше 14 лет	По 200 мг 2–3 раза в день или до 600 мг 1 раз в день (400–600 мг/сут)
Дети 6–14 лет	По 200 мг 2 раза в день или по 100 мг 3 раза в день (300–400 мг/сут)
Дети 2–5 лет	По 100 мг 2–3 раза в день (200–300 мг/сут)

Прямое антиоксидантное действие обусловлено наличием свободной тиольной группы, взаимодействующей с электрофильными группами свободных радикалов и реактивных кислородных метаболитов, провоцирующих развитие острого и хронического воспаления дыхательных путей. Препарат инактивирует практически все разновидности активных метаболитов кислорода. Его непрямо антиоксидантное действие обусловлено тем, что он метаболизируется в цистеин, необходимый для синтеза глутатиона, играющего важную роль в обеспечении процесса детоксикации и защиты от внешних и внутренних повреждающих воздействий.

С антиоксидантной активностью ацетилцистеина связывают перспективы длительного применения препарата при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Недавно опубликованы результаты метаанализа длительного применения ацетилцистеина при ХОБЛ [10]. Доказано, что при длительном использовании высоких доз ацетилцистеина значительно снижается частота обострений ХОБЛ (относительный риск – ОР – 0,59; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,4–0,74;  $p < 0,001$ ), а также уменьшается число пациентов с обострениями ( $\geq 1$ ) в течение 1 года (ОР – 0,76; 95% ДИ – 0,59–0,98;  $p = 0,03$ ). В последнюю редакцию руководства по лечению ХОБЛ (GOLD) [4] вошли сведения о целесообразности длительного применения ацетилцистеина в качестве антиоксиданта. Кроме того, подтверждено, что у пациентов, не получающих ингаляционные глюкокортикостероиды, применение ацетилцистеина может способствовать снижению частоты обострений ХОБЛ (категория доказательств В).

Особенно трудно поддаются лечению бронхолиты, при которых обструкция развивается на уровне периферических дыхательных путей (мелкие бронхи и бронхиолы). Бронхолиты – это целая группа заболеваний, они чаще встречаются в детском возрасте. Бронхолиты развиваются на фоне вирусных и бактериальных инфекций (острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит, пневмонии, туберкулез и др.), а также при воздействии токсических факторов, на фоне лучевой терапии, после трансплантации, у пациентов с вирусом иммунодефицита человека. Основными клиническими проявлениями бронхолитов является одышка смешанного характера и мучительный кашель с вязкой трудноотделяемой мокротой. В комплексной терапии таких пациентов, наряду с противовоспалительными и бронхоспазмолитическими средствами, применяются муколитики. При лечении бронхолитов ацетилцистеином реализуется не только муколитическое, но и антиоксидантное и антиоксидантное действие лекарственного препарата.

Наряду с муколитическим, антиоксидантным и противовоспалительным, ацетилцистеин оказывает также антиоксидантное действие. Благодаря усилению выработки глутатиона под влиянием ацетилцистеина реализуется его детоксицирующее действие, т.е. ацетилцистеин можно считать своеобразным антидотом при острых отравлениях альдегидами, парацетамолом и фенолами. Первые экспериментальные исследования

по антиоксидантному действию ацетилцистеина проведены еще в 1976 г. [8]. Использование ацетилцистеина при отравлениях парацетамолом стимулирует образование глутатиона в печени и тем самым предупреждает развитие некроза печени. Введение ацетилцистеина в течение первых 16 ч после приема токсической дозы парацетамола позволяет предотвратить тяжелое поражение печени.

Таким образом, установлены не только выраженная муколитическая активность ацетилцистеина, но также его антиоксидантное и детоксикационное действие, что подтверждает широкие терапевтические возможности препарата. Эффективность и безопасность применения ацетилцистеина подтверждена многолетним клиническим опытом и многочисленными исследованиями.

RU 1402177776

## Литература

1. Гембицкая Т.Е., Новикова Л.Н., Черменский А.Г. и др. Ацетилцистеин при острых и хронических болезнях органов дыхания // Врач. – 2011; 3: 48–52.
2. Кахновский И.М., Гостищева О.В. Оценка влияния ацетилцистеина на реологические свойства мокроты // Клиническая фармакология и терапия. – 1997; 6: 29–30.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей. Под общ. ред. А.Г. Чучалина / М.: Литтера, 2004; 874 с.
4. Aruoma O., Halliwell B., Hoey B. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid // Free Radic. Biol. Med. – 1989; 6 (6): 593–77.
5. Braga P., Ziment I., Allegra L. Classification of agents that act on bronchial mucus; in: Braga P., Allegra L. (eds): Drugs in Bronchial Mucology / New York: Raven Press, 1989; 59–67.
6. Duijvestijn Y. et al. Acetilcisteina y carbocisteina para las infecciones agudas de las vias aereas superiores e inferiores en pacientes pediatricos sin enfermedad broncopulmonar cronica (Revision Cochrane traducida) / En: Biblioteca Cochrane Plus. 2009.
7. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2014. www.goldcopd.org
8. Piperno E., Berssenbruegge D. Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine // Lancet. – 1976; 2 (7988): 738–9.
9. Reichenberger F., Tamm M. N-acetylcystein in the therapy of chronic bronchitis // Pneumologie. – 2002; 56 (12): 793–7.
10. Shen Y., Cai W., Lei S. et al. Effect of High/Low Dose N-Acetylcysteine on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // COPD. – 2013 Dec 30. Epub. ahead of print

## USE OF ACETYLCYSTEINE IN CLINICAL PULMONOLOGY

**L. Novikova**, Candidate of Medical Sciences; **O. Baranova**, Candidate of Medical Sciences; **Yu. Ilkovich**, Candidate of Medical Sciences  
Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

*The paper considers the new possibilities of using acetylcysteine known as a mucolytic agent in clinical pulmonology. Particular emphasis is placed on its antioxidant and antitoxic effects. The authors have proven the efficacy of acetylcysteine used in some interstitial and rare lung diseases.*

**Key words:** acetylcysteine, treatment, mucolytics, antioxidants, interstitial lung diseases.