

# Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей

Ю.Л. Мизерницкий

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»  
ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children

Yu. L. Mizernitsky

Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Представлены сведения о современной мукоактивной терапии карбоцистеином при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях. На основе собственных наблюдений в ходе многоцентрового исследования и данных литературы показана высокая клиническая и иммунологическая эффективность лизиновой соли карбоцистеина (Флуифорт) в качестве мукорегулирующего и муколитического средства у детей в возрасте от 2 до 17 лет при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях. Выявлено, что наибольшая эффективность лизиновой соли карбоцистеина имела место у детей школьного возраста, что можно объяснить возрастными особенностями формирования секреторного аппарата бронхов и системы местного иммунитета, а также при затяжных и хронических воспалительных процессах, в том числе связанных с табакокурением.

**Ключевые слова:** дети, мукоактивная терапия, мукорегуляторы, карбоцистеина лизиновая соль, Флуифорт.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 19–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22

The paper gives information on current mucoactive therapy with carbocysteine for acute and chronic bronchopulmonary diseases. The author's observations during a multicenter study and the data available in the literature provide evidence that carbocysteine lysine salt (Fluifort) shows high clinical and immunological efficacies as a mucoregulatory and mucolytic agent used in children aged 2 to 17 years with acute and chronic bronchopulmonary diseases. The highest efficacy of carbocysteine lysine salt has been found in schoolchildren, which is attributable to the age-related features of the formation of the bronchial secretory apparatus and local immune system, as well as in the children with protracted and chronic inflammatory processes, including those associated with smoking.

**Keywords:** children, mucoactive therapy, mucoregulators, carbocysteine lysine salt, Fluifort.

**For citation:** Mizernitsky Yu. L. Carbocysteines in the current therapy of lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 19–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-19-22

Муколитическая терапия является неременной составляющей при острых и хронических заболеваниях органов дыхания и особенно актуальна у детей, так как в детском возрасте эта патология стабильно лидирует в структуре общей заболеваемости [1]. В педиатрической практике широко используют как традиционные, растительные препараты, так и лекарственные средства синтетического происхождения [2]. К наиболее передовому классу мукоактивных препаратов непрямого действия, обладающих одновременно мукорегуляторными и муколитическими свойствами, относятся карбоцистеины [1, 2]. Свой мукорегулирующий эффект они реализуют через непосредственное воздействие на железистую клетку, нормализующее ее секреторную функцию независимо от исходного патологического состояния. Они положительно влияют на мукоцилиарный транспорт, нормализуют структуру дыхательного эпителия. Наиболее известным препаратом этой группы является карбоцистеин и его производные.

© Мизерницкий Ю.Л., 2016

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. хронических, воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.  
E-mail: yulmiz@mail.ru

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г., а с 1960 г. применяется при респираторных заболеваниях в качестве мукорегулятора. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу — фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных муцинов бронхиального секрета; воздействует на гелевую фазу мокроты, разрывая дисульфидные связи гликопротеинов, что приводит к разжижению патологически вязкого секрета [3, 4]. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. 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, что ускоряет мукоцилиарный клиренс и способствует более быстрому купированию воспаления [5]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью как прямой (кининингибирующая активность сиаломуцинов), так и непрямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции).

Анализ современных данных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует

о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [6, 7]. Этот препарат способствует уменьшению миграции провоспалительных клеток в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия [8]. Экспериментальными исследованиями показано, что препараты карбоцистеина обладают защитным свойством при оксидантном стрессе, подавляя воспаление, вызванное активными формами кислорода. В результате сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксом или плацебо [6].

Карбоцистеин ингибирует прилипание патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта [8]. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, это затрудняет его фиксацию на клетках респираторного эпителия [9]. В ходе исследования выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т.е. снижается количество захваченных клетками возбудителей, что, по мнению авторов, может способствовать уменьшению частоты респираторных инфекций [10]. Показано, что при одновременном применении карбоцистеина и амоксицилина при обострении хронического бронхита содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается [8]. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [11]. Карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки интерлейкинов-6, -8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного IgA на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [8, 12–14]. В то же время карбоцистеин малоэффективен при аэрозольном применении.

Положительным свойством карбоцистеинов является эффект «последствия», а негативным — плохая растворимость в воде, кислая pH и неудовлетворительные органолептические свойства, что потребовало разработки адаптированных лекарственных форм [1, 15].

В значительной мере избавлена от негативных свойств карбоцистеина его лизиновая соль. Карбоцистеина лизиновая соль (Флуифорт) хорошо водорастворима, что обеспечивает быстрое и полное

всасывание, а также способствует нейтрализации кислотности (с pH3,0 до pH6,8), что существенно снижает риск побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, карбоцистеина лизиновая соль характеризуется быстрым фармакодинамическим действием, в короткие сроки приводит к нормализации количества, состава и реологических свойств секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больного [12, 16, 17]. Быстрота воздействия позволяет использовать этот мукорегулятор при острых формах воспалительных заболеваний респираторного тракта для максимального ограничения или предотвращения гиперсекреторных нарушений. При острой воспалительной патологии курс лечения обычно составляет 5–6 дней.

Аналогичный с карбоцистеином синергизм лизиновой его соли с антибиотиками значительно увеличивает процент эрадикации бактерий и способствует более быстрому выздоровлению [18, 19]. Хорошая переносимость Флуифорта, возможность однократного его назначения в сутки обеспечивают хороший комплайнс и делают возможным и безопасным длительное лечение, что с учетом эффекта «последствия» особенно важно при хронической патологии [2]. Нормализация вязкости и эластичности секрета, мукоцилиарного транспорта сохраняется в течение 8–13 дней после окончания 4-дневного курса лечения Флуифортом. В связи с этим при хронических бронхолегочных заболеваниях рекомендуется длительный прием данного препарата по описанной схеме [1, 2, 15].

Результаты проведенного нами с коллегами многоцентрового исследования показали более высокую клиническую эффективность карбоцистеина лизиновой соли в качестве мукорегулирующего средства по сравнению с муколитиком (ацетилцистеин) у детей с острыми и повторными респираторными

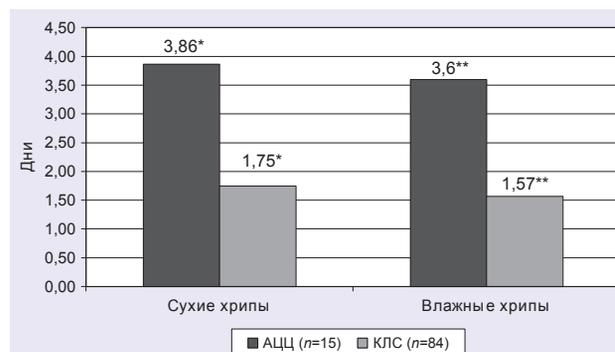


Рисунок. Длительность сухих и влажных хрипов в легких у детей с ОРВИ нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРВИ в зависимости от вида муколитической терапии.

АЦЦ — ацетилцистеин; КЛС — карбоцистеина лизиновая соль. Достоверность различия показателей между группами по критерию Манна–Уитни: \*, \*\* —  $p < 0,05$ .

(Составлено автором)

инфекциями нижних дыхательных путей, а также с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести на фоне острой респираторной инфекции. У пациентов, получавших карбоцистеина лизиновую соль (см. рисунок), быстрее уменьшались выраженность влажного кашля, объем и период продуцирования мокроты (к 4–6-му дню лечения) в отличие от больных, получавших ацетилцистеин ( $p < 0,05$ ), а также почти в 2 раза снизилась продолжительность сухих (соответственно  $3,87 \pm 0,92$  и  $1,75 \pm 0,22$  дня;  $p = 0,02$ ) и влажных хрипов в легких (соответственно  $3,6 \pm 0,85$  и  $1,57 \pm 0,24$  дня;  $p = 0,02$ ) [20]. Это можно объяснить более выраженным муко-регуляторным эффектом карбоцистеина лизиновой соли при данной патологии.

Наши данные свидетельствуют о большей эффективности карбоцистеина лизиновой соли у детей школьного возраста по сравнению с дошкольниками, что, вероятно, обусловлено возрастными морфофункциональными особенностями [21]. Одновременно нами была показана эффективность этого препарата в комплексной терапии бронхитов курильщика у подростков, что позволило его рекомендовать к включению в комплексные программы лечения табачной зависимости [22].

В целом, мукорегуляторы являются наиболее современными мукоактивными лекарственными средствами, что выводит их в линейку наиболее востребованных при лечении хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М: ИД «МЕДПРАКТИКА-М» 2013; 120. (Mizernitsky Yu. L., Mel'nikova I. M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy at diseases of lungs in children. Moscow: ID «МЕДПРАКТИКА-М», 2013; 120. (in Russ))
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. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина). Т.1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Каганова). М: МЕДПРАКТИКА-М 2002; 123–140. (Mizernitsky Yu. L. Expectorant and mucolytic tools in therapy of bronchopulmonary diseases at children. A. D. Caregorodcev, V. A. Tabolin (eds). Vol. 1. S. Yu. Kaganov (ed.). Moscow: MEDPRAKTIKA-M, 2002; 123–140. (in Russ))
3. 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.
4. Zhang H., Zhang C. L. Effects of high-dose N-acetylcysteine on the lung tissues of rats exposed to silica. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2011; 29: 7: 510–513.
5. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. РМЖ 2007; 15: 5: 357–360. (Novikov Yu. K. Mucociliary transport as main mechanism of protection of lungs. *RMZh* 2007; 15: 5: 357–360. (in Russ))
6. 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.
7. Jariti T. Serial viral infections in infants with recurrent respiratory illnesses. *Eur Respir J* 2008; 32: 314–320.
8. Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14: 2: 452–467.
9. 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; 14: 4: 333–336.
10. Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T. et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathol* 2001; 30: 3: 121–127.
11. 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.
12. 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. (Bogdanova A. V. Effectiveness of a preparation Fluifort in treatment of recurrent and chronic bronchitis at children. *Pul'monologija detskogo vozrasta: problemy i reshenija*. Issue 5. Moscow, 2005; 77–79. (in Russ))
13. Мизерницкий Ю.Л., Ермакова И.Н. Современные мукоактивные препараты в терапии острых респираторных заболеваний у детей. *Consilium medicum Педиатрия* 2007; 1: 53–56. (Mizernitsky Yu. L., Ermakova I. N. The modern mucocactive drugs in therapy of acute respiratory diseases at children. *Consilium medicum Peditrija* 2007; 1: 53–56. (in Russ))
14. 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; 39: 1: 38–47.
15. Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтус, 1999; 70. (Deljagin V. M., Bystrova N. Yu. Antibacterial and mucocactive drugs. Moscow: Altus, 1999; 70. (in Russ))
16. 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.
17. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Человек и лекарство, 2012; 127. (Chuchalin A. G., Abrosimov V. N. Cough. M.: Chelovek i lekarstvo, 2012; 127. (in Russ))
18. 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.
19. Braga P. C., Scaglione F., Scarpazza G. et al. Comparison between penetration of amoxi-cillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 5: 331–340.
20. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батошжаргалова Б.Ц. и др. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Вопр практ педиатрии* 2011; 6: 5: 69–74. (Mizernitsky Yu. L., Mel'nikova I. M., Batozhargalova B. C. et al. Clinical effectiveness of lysine salt of a carbocysteine at acute and chronic bronchopulmonary

diseases in children. *Vopr prakt pediatrii* 2011; 6: 5: 69–74. (in Russ)

21. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей. *Врач* 2009; 12: 78–82. (Mizernitsky Yu.L., Mel'nikova I.M., Batozhargalova B.C. et al. Mucolytic therapy in diseases of the lower respiratory tracts. *Vrach* 2009; 12: 78–82. (in Russ))
22. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Проблема

табакокурения у подростков и обоснование роли антисмокинг-программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких. *Детская и подростковая реабилитация* 2011; 2: 17: 52–60. (Batozhargalova B.C., Mizernitsky Yu.L. Smoking problem at teenagers and justification of a role the antismoking programs in prophylaxis of respiratory pathology and rehabilitation of chronic lungs diseases. *Detskaja i podrostkovaja reabilitacija* 2011; 2: 17: 52–60. (in Russ))

Поступила 14.06.2016  
Received on 2016.06.14