

Карбоцистеин при респираторных заболеваниях в педиатрической практике

Острые инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей являются самыми частыми инфекционными заболеваниями у детей. У ребенка школьного возраста острые респираторные инфекции регистрируются 7-10 раз в год (Chang, 2006; Schields, 2008). Ведущим симптомом этих заболеваний является кашель; в половине случаев он длится более 10 дней и примерно в 10% случаев – более 3 нед. Кашель может значительно ухудшать состояние пациента, особенно у детей младшего возраста, оказывает выраженное негативное влияние на сон ребенка и членов его семьи и может вызывать значительную тревогу у родителей (Shields, 2008).

Карбоцистеин – эффективное муколитическое, противовоспалительное и отхаркивающее средство, которое широко применяется в терапии и педиатрии для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся продуктивным кашлем с большим количеством вязкого секрета в бронхах и альвеолах, – при трахеите, бронхите, пневмонии, альвеолите и др.

Мукорегуляторный механизм действия карбоцистеина исследовали Y. Ishibashi et al. (2010). Авторы изучили корреляцию между вязкостью секрета слизистой дыхательных путей и соотношением в ней кислых и нейтральных сиаломуцинов и пришли к выводу, что применение карбоцистеина приводит к снижению вязкости слизи за счет нормализации соотношения указанных компонентов в составе отделяемого. Именно указанные мукорегуляторные эффекты препарата особенно важны при наличии обильного количества мокроты у детей, когда простое разжижение ее может привести к синдрому «заболачивания» дыхательных путей. При этом синдроме большое количество пристеночной густой слизи при разжижении вместо эвакуации стекает дистально и заполняет дыхательные пути, ухудшая бронхиальную проходимость. Данный механизм может стать причиной ухудшения обструкции бронхов при обструктивном бронхите. Карбоцистеин не просто разжижает, а нормализует вязкость секрета, улучшая этим ее эвакуацию, и снижает гиперсекрецию слизи, что уменьшает риск синдрома «заболачивания» и усиления бронхообструкции при обструктивном бронхите.

Масси А. и соавт. (2009) продемонстрировали противовоспалительное действие карбоцистеина, реализующееся в снижении продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, карбоцистеин значительно уменьшал оксидативный стресс, предотвращая образование свободных радикалов при воспалительном процессе.

В последнее время большое внимание уделяется изучению противовирусных эффектов карбоцистеина. Yamaуа М. и соавт. (2010) изучили эффект препарата при заражении культуры клеток трахеального эпителия человека вирусом сезонного гриппа А. В результате было установлено, что карбоцистеин ингибирует проникновение и репликацию вируса в клетках путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с вирусом гриппа А, а также повышает рН вирусосодержащих эндосом, что препятствует выходу вириона в цитоплазму. Кроме того, карбоцистеин ограничивает воспалительный ответ, что

проявляется снижением концентрации провоспалительных цитокинов и, как следствие, защитой клеток дыхательного эпителия от разрушения.

Похожие данные были получены Asada М. и соавт. (2012) в отношении эффектов карбоцистеина при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. При заражении *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи карбоцистеин подавлял репликацию вируса, а при профилактическом использовании предотвращал проникновение вирионов в клетки путем снижения мембранной экспрессии рецепторов вируса.

По клинической эффективности карбоцистеин не уступает, а в ряде случаев и превосходит другие популярные муколитики. Так, в исследовании Балясинской Г.Л. и соавт. у 30 детей в возрасте от 4 мес до 5 лет с острым обструктивным бронхитом и сочетанной ЛОР-патологией (гнойные отиты, синуситы) карбоцистеин обеспечивал лучшую динамику бронхообструктивного синдрома (раннее исчезновение сухих свистящих и жужжащих хрипов, нормализацию соотношения длины вдоха и выдоха) по сравнению с амброксолом. При этом общая длительность кашля при применении карбоцистеина в среднем составила 7,4 дня против 9,4 дня у детей, получавших амброксол, а средняя продолжительность госпитализации – 5,5 vs 8,2 дня соответственно.

В 2013 г. эксперты Кокрановского сотрудничества (Chalumeau М., Duijvestijn Y.C.M.) провели систематический обзор, целью которого было оценить эффективность и безопасность использования карбоцистеина и ацетилцистеина для симптоматического лечения острых респираторных заболеваний у детей. Для поиска исследований были использованы базы данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2013) (The Cochrane Library 2013, issue 2), Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialized Register, MEDLINE (1966-2013), EMBASE (1980-2013), Micromedex (2008), Pascal (1987-2004) и Science Citation Index (1974-2008).

Эффективность муколитиков анализировали по данным 6 исследований (n=497), в том числе 3 исследований с карбоцистеином (n=288).

Во втором исследовании 152 ребенка с респираторными заболеваниями (бронхиальной астмой и острым бронхитом) рандомизировали для приема карбоцистеина перорально в дозе 30 мг/кг/сут 3-4 раза в сутки или плацебо в течение 7 дней (Nakayama, 1977). При необходимости пациенты

могли додатково отримувати бронхолітики, антибіотики і/або антигістамінні препарати. Автори відзначили покращення клінічних симптомів (кашлю, стридора, відходу мокроты) в обох групах. Карбоцистеїн достовірно перевершив плацебо по покращенню відходу мокроты і зменшенню стридора, а також по глобальному покращенню стану. Кількість пацієнтів, яким було необхідно призначити карбоцистеїн для отримання клінічної користі (NNT – number needed to treat), рівнялось 6, що є дуже хорошим показником.

В третьому дослідженні взяли участь 106 дітей з гострим бронхітом, які перорально приймали плацебо або карбоцистеїн в дозі 200–300 мг/сут (в залежності від віку) впродовж 7 днів (Malka, 1990). При необхідності в обох групах могли призначати антибіотики. Через 7 днів клінічні симптоми (кашель, виділення мокроты, бронхіальна обструкція, одышка) зменшились у всіх пацієнтів. При цьому виявлені статистично значимі відмінності між групами по легочним функціональним тестам і динаміці відходу мокроты. Наприклад, після 4 днів експекторация полегшувалась у 69% пацієнтів групи карбоцистеїна порівняно з 49% хворих в групі плацебо.

Аналіз безпеки і переносимості карбоцистеїна в Кокрановському огляді охопив 13 досліджень, включивши 989 дітей в віці від 1 року до 18 років. В 8 контрольованих клінічних випробуваннях загальна безпека препарату була доброю. У незначительної кількості пацієнтів спостерігались скарги на диспепсичні симптоми (тошнота, блювання, діарея), які лише в 1,9% випадків послужили приводом для відміни терапії (в групі плацебо – в 0,9% випадків). Ці прояви могли бути обумовлені використанням в деяких випадках високої дози карбоцистеїна (900 мг/сут у дітей з масою тіла близько 25 кг). В відкритих неконтрольованих дослідженнях з карбоцистеїном частота побічних ефектів була дуже низькою (2,6%), як і частота досрочного припинення терапії (1,3%).

В дослідженні, спеціально спланованому для оцінки безпеки карбоцистеїна, взяли участь 20 дітей різного віку, включаючи немовлят, з гострими інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів (Dossier d'autorisation de mise sur le marche, 1987). Пацієнти отримували карбоцистеїн впродовж 6 днів перорально в дозі 200 мг/сут. Назначення інших препаратів не дозволялось (за винятком антибіотикотерапії у 1 дитини). Як показав опитування дітей і їх батьків, безпека карбоцистеїна була дуже доброю – по закінченні лікування зафіксовано тільки 1 випадок побічного ефекту, потенційно пов'язаного з терапією (блювання у дитини, що отримувала антибіотики).

На основі отриманих результатів експерти Кокрановського співробітництва дійшли до висновку, що карбоцистеїн має добру клінічну ефективність в лікуванні кашлю. Побічні ефекти при його використанні обмежуються рідкими (2%) легкими диспепсичними розладами.

Таким чином, дані клінічних досліджень і систематичний огляд Cochrane Collaboration (2013) свідчать про добру ефективність карбоцистеїна в лікуванні кашлю у дітей. Крім мукорегулюючого дії, препарат має протипухлинні і протівірусні ефекти, що підвищує його цінність в педіатричній практиці. Щороку в Європі карбоцистеїн отримують мільйони дітей (Cano Garcinuto, 2013; Cazzato, 2001; Chalumeau, 2000; Sen, 2011), що свідчить про його високу безпеку і заслужену довіру лікарів і батьків. В Україні молекула карбоцистеїна в зручній для прийому навіть найменшими дітьми формі розчину представлена під торговою назвою «Лангес» виробництва «Сперко Україна».

Підготував **Алексей Терещенко**

ЛАНГЕС

КАРБОЦИСТЕЇН

Муколітик з мукорегулюючою дією

Особливості Лангес:

- Розріджує мокротиння і нормалізує його реологічні властивості
- Покращує мукоциліарний кліренс
- Сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів
- Відновлює секрецію імунологічно активного IgA
- Підвищує ефективність антибактеріальної терапії
- Виявляє протизапальний ефект – зменшує набряк і бронхообструкцію

Спосіб застосування та дози:

Вік	Дозування
2-5 років	2 мл двічі на добу
5-15 років	2 мл тричі на добу
Діти віком від 15 років та дорослі	15 мл тричі на добу

Для точності дозування розчину у контейнерах по 60 мл застосовують дозуючий шприц, у контейнерах по 200 мл – мірний стаканчик.

Карбоцистеїн входить до протоколів надання медичної допомоги:

Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. N 128 – муковісцидоз

Наказ МОЗ України від 13.01.2005 р. № 18 – пневмонія у дітей



Lan1.03.2016

Інформація представлена в скороченому вигляді, повний об'єм інформації міститься в інструкції для медичного застосування препарату Лангес. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики). Р.Л. Лангес МОЗ України № UA/11561/01/01 © 2016 СІП ТОВ «СПЕРКО УКРАЇНА». Всі права захищені.