

**МУКОРЕГУЛЯТОРЫ. МУКОЛИТИКИ
АЦЦ, АМБРОКСОЛ.
МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ, ФАРМАКОКИНЕТИКА
И ФАРМАКОДИНАМИКА**

КЛАССИФИКАЦИЯ



Рис. 1. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета

МУКОРЕГУЛЯТОРЫ

- Это мукоактивные средства способны регулировать синтез слизи(мокроты) и уменьшать его гиперпродукцию. Основным представителем группы является карбоцистеин. Под влиянием препарата происходит восстановление образования нормального бронхиального секрета, что вторично приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Важно отметить, что при этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез, что приводит к уменьшению образования слизи. Важным представляется и умеренное противовоспалительное действие препарата, развивающееся при длительном его применении

МУКОЛИТИКИ

- в настоящее время в качестве муколитиков рассматриваются только препараты, которые уменьшают вязкость мокроты – ацетилцистеин и амброксол. Они преимущественно влияют на гелевый слой бронхиального секрета, оказывая свое мукоактивное действие в просвете бронхов. Количество бронхиального секрета при этом существенно не изменяется. Обоим препаратам присуще заметное антиоксидантное действие. Оно, по-видимому, имеет определенное клиническое значение при длительном применении, однако при коротких курсах его ценность не ясна. К этой же группе может быть отнесена дорназа альфа, расщепляющая ДНК в бронхиальном секрете и выраженно уменьшающая вязкость мокроты при муковисцидозе.

АЦЕТИЛЦИСТЕИН (АЦЦ)

Ацетилцистеин в медицинской практике применяется как препарат муколитического действия, являясь производным природной аминокислоты цистеина (N-ацетил-L-цистеин).

Механизм действия:

- основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, также способствует уменьшению вязкости гноя, тем самым повышая его эвакуацию из дыхательных путей.
- Препарат приводит к деполяризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи и облегчению выведения из бронхиальных путей, существенно не увеличивая объема мокроты.
- Восстановление нормальных параметров мукоцилиарного клиренса способствует уменьшению воспаления в бронхах. Эффекты и возможные показания к приему ацетилцистеина (АЦЦ), не связанные с муколитическим действием:

Фармакокинетика



ФАРМАКОКИНЕТИКА

- При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. В значительной степени подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, что приводит к уменьшению биодоступности. Связывание с белками плазмы крови до 50% (через 4 ч после приема внутрь). Метаболизируется в печени и, возможно, в кишечной стенке. В плазме определяется в неизмененном виде, а также в виде метаболитов - N-ацетилцистеина, N,N-диацетилцистеина и эфира цистеина.

ДРУГИЕ ДЕЙСТВИЯ “АЦЦ”

- Антиоксидантное действие связано с наличием у АЦЦ нуклеофильной тиоловой SH_группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы, способствует синтезу глутатиона — главной антиоксидантной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободно-радикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.
- Антитоксическое действие – АЦЦ эффективен при отравлении различными органическими и неорганическими соединениями. Антидот при отравлении парацетамолом.
- Иммуномодулирующее действие АЦЦ при респираторных заболеваниях у больных.
- Установлено антимуtagenное действие АЦЦ у больных с патологией кишечника.
- Предупреждение неблагоприятных воздействий пыли, табака и других ксенобиотиков.
- Потенциально важные свойства АЦЦ – увеличение утилизации глюкозы, торможение перекисного окисления липидов, стимуляция фагоцитоза.
- АЦЦ снижает адгезию бактерий на клетках слизистой бронхов, благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта.
- В состав АЦЦ входит аскорбиновая кислота, восстанавливающая окисленные альфа-токоферольные радикалы, возвращая токоферолу его антиоксидантные свойства;
- АЦЦ может привести к усилению сосудорасширяющего эффекта нитроглицерина
- Противоопухолевое действие АЦЦ (доказано в экспериментальных исследованиях).

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

- За счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани, этот препарат обладает также некоторым противовоспалительным действием

Ацетилцистеин предохраняет α 1-антитрипсин (ингибитор эластазы) от инактивирующего воздействия НОСІ – окислителя, вырабатываемого миелопероксидазой активных фагоцитов. Таким образом, реализуется его пневмопротекторное действие

Так же благодаря усилению выработки глутатиона под действием ацетилцистеина реализуется его детоксицирующее действие, т.е. ацетилцистеин можно считать своеобразным антидотом при острых отравлениях альдегидами, парацетамолом и фенолами . В статье D. Mattin et al. (1990) описана история болезни пациента в возрасте 32 лет, который за 5,5 ч до поступления в отделение интенсивной терапии принял с суицидальной целью потенциально летальную дозу одной из солей мышьяка. Внутримышечное введение димеркапрола и дополнительные детоксикационные мероприятия оказались неэффективными. Состояние пациента ухудшалось. Через 27 ч внутривенно был введен ацетилцистеин. В течение следующих 24 ч состояние пациента значительно улучшилось. Несколько дней спустя он был выписан в удовлетворительном состоянии.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- *Аллергические реакции:* крапивница, сыпь, зуд, ангионевротический отек, анафилактические реакции, отек лица.
- *Со стороны нервной системы:* головная боль.
- *Со стороны органа слуха и равновесия:* шум в ушах.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, понижение АД, кровотечение.
- *Со стороны дыхательной системы:* бронхоспазм, диспноэ.
- *Со стороны пищеварительной системы:* рвота, диарея, стоматит, боли в животе, тошнота, диспепсия.
- *Общие реакции:* пирексия.

АМБРОКСОЛ

Механизм действия:

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. Непосредственно стимулирует движение ресничек и препятствует их слипанию, способствуя эвакуации мокроты. Препарат также оказывает незначительное противокашлевое действие, что имеет большое значение в лечении целого ряда патологий, где нежелательно стимулировать кашлевой рефлекс.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- После приема внутрь амброксол быстро и почти полностью всасывается. T_{max} составляет 1-3 ч. Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 85%. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени с образованием метаболитов (дибромантраниловой кислоты, глюкуроновых конъюгатов), которые выводятся почками. Выводится преимущественно почками - 90% в виде метаболитов, менее 10% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 7-12 ч. $T_{1/2}$ амброксола и его метаболитов составляет приблизительно 22 ч.
- Вследствие высокого связывания с белками и большого V_d , а также медленного обратного проникновения из тканей в кровь, при проведении диализа или форсированного диуреза, существенного выведения амброксола не происходит. Клиренс амброксола у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью снижается на 20-40%. При тяжелой почечной недостаточности $T_{1/2}$ метаболитов амброксола увеличивается.

ДРУГИЕ ДЕЙСТВИЯ АМБРОКСОЛА

- Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывая подавляющее действие на продукцию мононуклеарами медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α), усиливает естественную защиту легких, увеличивая макрофагальную активность. Амброксол обладает также противоотечным действием, что особенно важно при лечении воспалительных заболеваний легких. Также была показана способность амброксола подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток, что способствует, по-видимому, уменьшению бронхиальной гиперреактивности.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С АНТИБИОТИКАМИ

- Особое внимание следует обратить на потенцирование Лазолваном (амброксолом) действия антибиотиков. Успех антибактериальной терапии зависит не только от чувствительности патогенного микроорганизма, но и от концентрации препарата в очаге инфекции. Этот фармакологический аспект особенно важен при лечении бактериальных инфекций дыхательной системы. На сегодняшний день опубликован ряд работ, в которых исследуется взаимодействие амброксола с антибиотиками. Экспериментальные данные показали, что средние концентрации ампициллина, эритромицина и амоксициллина в легких крыс, получавших антибиотик + амброксол, на 23%, 27% и 27%, соответственно, больше, чем у крыс, получавших только антибиотик

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- *Аллергические реакции:* редко - кожная сыпь, крапивница, экзантема, отек лица, одышка, зуд, повышение температуры; частота неизвестна - анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек, кожный зуд, аллергический контактный дерматит.
- *Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота; нечасто - рвота, диарея, диспепсия, боли в животе.
- *Со стороны нервной системы:* часто - дисгевзия.
- *Со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна - острый генерализованный экзематозный пустулез.
- *Со стороны дыхательной системы:* часто - снижение чувствительности в полости рта или глотки; редко - сухость слизистой оболочки дыхательных путей, ринорея; в единичных случаях - сухость слизистой оболочки глотки.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!