



УДК 616.2-036.12

Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания

С.И. ОВЧАРЕНКО, В.А. КАПУСТИНА

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Овчаренко Светлана Ивановна

доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии

129272, г. Москва, Олимпийский пр., д. 26, кв. 235

тел. 8-916-406-67-78, e-mail: svetftk@mail.ru

В статье представлены результаты лечения 25 пациентов с обострениями хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких ингаляционной формой комбинированного муколитического и антибактериального препарата — тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом. Показана динамика клинических, функциональных и лабораторных показателей этих больных. Получены данные относительно эффективности и безопасности применения тиамфеникола глицината ацетилцистеината у больных с обострениями хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение.

Efficacy and safety of nebulized thiamphenicol glycinate atsetiltsisteinate in treatment of chronic diseases of the respiratory system

S.I. OVCHARENKO, V.A. KAPUSTINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The article shows the results of treatment of 25 patients with exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive lung disease with inhalations of combined antibiotic and mucolytic drug — thiamphenicol glycinate atsetiltsisteinate. The dynamics of clinical, functional and laboratory parameters of these patients is shown. The data regarding the efficacy and safety of using thiamphenicol glycinate atsetiltsisteinate for patients with acute chronic bronchitis and chronic obstructive lung disease are obtained.

Key words: thiamphenicol glycinate atsetiltsisteinate, chronic bronchitis, chronic obstructive lung disease, exacerbation.

В последние десятилетия отмечается рост числа хронических заболеваний органов дыхания, наиболее распространенными из которых являются хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Патогенез этих заболеваний объединяет воспалительное поражение бронхиального дерева, обусловленное длительным раздражением воздухоносных путей летучими аэ-

рополлютантами и вирусно-бактериальными агентами, что в итоге приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК) и в ряде случаев — развиту бронхоэктазов [1].

Помимо нарушения работы МЦК, общим патогенетическим механизмом, связывающим ХБ и ХОБЛ и играющим определяющую роль в прогрессировании заболеваний, служит дисбаланс в системе

оксиданты-антиоксиданты, ведущий к развитию окислительного стресса [2, 3] и системному воспалению. Широкое внедрение в клиническую практику антибактериальных препаратов для лечения обострений ХБ и ХОБЛ [4] постепенно привело к формированию антибиотикорезистентности микроорганизмов, ответственных за развитие респираторных заболеваний.

С учетом необходимости назначения эффективных муколитических и антибактериальных препаратов при обострении хронических заболеваний органов дыхания, сопровождаемых образованием трудно отделяемой гнойной мокроты, было разработано комбинированное лекарственное средство — тиамфеникол глицинат ацетилцистеината, объединяющее в своем составе универсальный муколитик, обладающий антиоксидантными свойствами (N-ацетилцистеин) и антибиотик широкого действия (тиамфеникол).

Тиамфеникол относится к группе амфениколов и является метил-сульфонильным аналогом хлорамфеникола. Обладая сходной активностью, тиамфеникол в отличие от хлорамфеникола, более эффективен по своему антибактериальному действию и обладает значительно меньшей миело- и гепатотоксичностью, в частности препарат не вызывает медуллярную аплазию. Будучи менее активным, чем защищенные пенициллины, он активен в отношении многих штаммов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам, широко применяемым при лечении обострений ХБ и ХОБЛ [5].

Уникальной чертой тиамфеникола глицината ацетилцистеината является его аэрозольный путь введения, предпочтительный при лечении многих респираторных заболеваний. Преимущества ингаляционного пути введения лекарственных средств очевидны: действующее вещество доставляется непосредственно в дыхательные пути, создавая местно высокие концентрации при применении более низких доз, что позволяет свести к минимуму системные побочные эффекты, предотвратить реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, а также минимизировать лекарственные взаимодействия.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности ингаляционной формы тиамфеникола глицината ацетилцистеината (Флуимуцил-антибиотик ИТ) 500 мг/сутки через небулайзер в лечении обострений ХБ и ХОБЛ.

Материал и методы

Всего в исследование были включены 25 больных с обострением ХБ с выраженной деформацией бронхов или с развитием бронхоэктазов и обострением ХОБЛ, находящихся на стационарном лечении в факультетской терапевтической клинике им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ. Основными критериями для отбора пациентов были наличие кашля с отделением гнойной мокроты и отсутствие аллергических реакций в анамнезе на N-ацетилцистеин и хлорамфеникол.

Исследование было проспективным, открытым, длительность составляла 6 дней. Больным назначался тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат по 250 мг дважды в день в течение 6 дней в виде ингаляций через небулайзер.

Всех больных обследовали по следующей схеме: сбор анамнеза, общее клиническое обследование и осмотр, оценка выраженности основных клини-

ческих симптомов, рутинные лабораторные тесты, изучение уровня маркеров воспаления, бактериологическое исследование мокроты, спирометрия и рентгенография грудной клетки. Все исследования проводились исходно и через 6 дней лечения. В конце лечения оценивались возможные побочные эффекты.

Для объективной оценки выраженности симптомов обострения ХБ и ХОБЛ использовались опросники и специальные шкалы, позволяющие перевести качественные характеристики в их количественные аналоги. Оценка жалоб (вязкость мокроты, объем отделяемой мокроты, гнойность мокроты, затруднение отхаркивания, тяжесть кашля и тяжесть одышки), предъявляемых пациентами, в зависимости от выраженности, проводилась в баллах, где 0 — это отсутствие признака, а 3 балла — максимальная выраженность симптома.

При проведении спирограммы учитывались стандартные показатели (форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, модифицированный индекс Тиффно, пиковая объемная скорость и скоростные потоки по различным уровням бронхов), отображаемые в абсолютных величинах и в процентах от должных величин.

Безопасность комбинированного лекарственного препарата оценивалась по сообщаемым симптомам при активном расспросе пациентов, проходивших лечение, а также в ходе динамического контроля рутинных анализов крови, мочи, мокроты.

Статистическая обработка проведена при помощи пакетов прикладных программ SPSS Statistics v 17.0. Для описания изучаемых показателей использовались среднее значение (Mean), для описания мер рассеивания — стандартное отклонение (SD). Для анализа качественных признаков использовались критерий χ^2 . Достоверность различий количественных признаков внутри группы определяли при помощи парного критерия Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. Разницу количественных показателей в группах оценивали по критерию U Манна-Уитни. При статистическом анализе различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование вошли больные с обострением ХБ с развитием бронхоэктазов ($n=10$) и с обострением бронхитического фенотипа ХОБЛ ($n=15$), из них было 60% мужчин, средний возраст $59,4 \pm 16,0$ лет, ОФВ₁ составил в среднем $64,3\% \pm 11,5\%$. Обе группы пациентов были сравнимы по своим демографическим, клиническим и лабораторным показателям. Единственным значимым отличием была более выраженная степень нарушений бронхиальной проходимости по обструктивному типу среди пациентов с ХОБЛ.

В число обследованных больных входили как те пациенты, которые редко прибегали к использованию антибактериальных препаратов, так и те больные, которые имели стойкую антибиотикорезистентность ко многим наиболее широко используемым группам антибиотиков.

Ниже представлена оценка эффективности небулайзерной терапии тиамфеникола глицинатом ацетилцистеинатом по влиянию на выраженность респираторных симптомов, лабораторные показатели активности воспаления, микробиологический спектр мокроты и результаты инструментальных методов обследования.

Влияние на клиническую симптоматику.

Применение ингаляционной формы тиамфеникола глицината ацетилцистеината после 6 дней лечения приводило к снижению балльной оценки выраженности основных респираторных жалоб, предъявляемых больными при обострении ХБ и ХОБЛ. В обеих группах лечение эффективно уменьшало вязкость и гнойность мокроты, приводило к уменьшению объема отделяемой мокроты, облегчало ее откашливание и уменьшало тяжесть кашля. Сопоставление динамики клинической симптоматики в обеих группах в ходе лечения представлено в таблице 1

Полученные результаты подтвердили эффективность воздействия тиамфеникола глицината ацетилцистеината на показатели, имеющие отношение к повышенной секреции бронхиальной слизи путем воздействия на МЦК в комплексе с оказанием антибактериального эффекта.

Влияние на лабораторные показатели активности воспаления. Проведенные рутинные лабораторные анализы показали, что в группе больных ХБ через 6 дней лечения отмечалось достоверное снижение уровня С-реактивного белка ($15,0 \pm 6,1$ vs $6,2 \pm 1,8$ мг/дл, $p < 0,05$), в то время как в группе пациентов с ХОБЛ была обнаружена лишь тенденция к снижению данного показателя ($8,0 \pm 3,4$ vs $6,1 \pm 2,9$ мг/дл, $p = 0,07$). Статистически значимой динамики других острофазовых показателей крови (уровня лейкоцитов, СОЭ и альфа-2 глобулинов в крови) выявлено не было.

При цитологическом изучении состава мокроты было выявлено достоверное снижение числа лейкоцитов как среди пациентов с обострением ХБ ($66,2 \pm 22,4$ в поле зрения vs $16,2 \pm 8,3$ в поле зрения, $p < 0,05$), так и среди больных с обострением ХОБЛ ($84,0 \pm 7,5$ vs $44,0 \pm 21,1$ в поле зрения, $p < 0,05$), что клинически выразилось в снижении гнойности мокроты.

Влияние на микробиологический спектр мокроты. Исходно бактериологический анализ мокроты показал довольно широкий спектр патогенных штаммов. В группе больных ХБ из мокроты были высеяны *Streptococcus species* (n=6), *Streptococcus pneumoniae* (n=4), *Staphylococcus aureus* (n=3), *Haemophilus influenzae* (n=2), *Moraxella catarrhalis* (n=1), при этом почти у половины пациентов одновременно присутствовали два патогенных микроорганизма. В мокроте больных ХОБЛ исходно были обнаружены *Streptococcus pneumoniae* (n=8), *Streptococcus species* (n=6), *Haemophilus influenzae* (n=7), *Staphylococcus aureus* (n=6), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4) и грибы рода *Candida* (n=3).

Через 6 дней лечения в группе больных ХБ из мокроты было отмечено исчезновение *Streptococcus species* (n=5), *Streptococcus pneumoniae* (n=4), *Staphylococcus aureus* (n=3), *Haemophilus influenzae* (n=1) и *Moraxella catarrhalis* (n=1), что подтвердило высокую степень антимикробной активности тиамфеникола глицината ацетилцистеината.

Среди пациентов с обострением ХОБЛ через 6 дней лечения уровень обсемененности мокроты также уменьшился: отмечена элиминация *Streptococcus pneumoniae* (n=5), *Streptococcus species* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=6), *Haemophilus influenzae* (n=4), у двух пациентов также отмечено исчезновение *Pseudomonas aeruginosa*.

Влияние на результаты инструментальных методов обследования. Сопоставление основных показателей легочной функции, измеряемых методом спирометрии, не выявило существенных различий до и после небулайзерного лечения тиамфеникола глицинатом ацетилцистеинатом.

Сравнение результатов стандартного рентгенологического исследования органов грудной клетки исходно и в конце лечения обострений заболеваний также не выявило различий в каждой из групп. Первоначально обнаруженные изменения (усиление легочного рисунка, признаки эмфиземы легких и явления пневмосклероза) носили преимущественно необратимый характер.

Безопасность лечения. За весь период лечения побочные эффекты зарегистрированы не были: никто из пациентов не прекратил курс лечения, ни у одного из больных не развились аллергические реакции. Отсутствие влияния лечения на показатели легочной функции с одной стороны, является отражением безопасности активной муколитической и антибактериальной терапии, и с другой стороны, свидетельствует о необходимости продолжения приема бронхолитических препаратов в случае присутствия бронхообструктивного синдрома.

Таблица 1.
Изменение выраженности основных респираторных симптомов

Показатель	Группа ХБ (n=10)		Группа ХОБЛ (n=15)	
	Исходно	Через 6 дней	Исходно	Через 6 дней
Вязкость мокроты	2,7±0,3	1,2±0,6 *	2,7±0,2	1,0±0,5 *
Объем отделяемой мокроты	2,3±0,3	1,4±0,1 *	2,4±0,6	1,7±0,3
Гнойность мокроты	1,7±0,6	0,7±0,2 *	2,4±0,3	1,9±0,4 *
Затруднение отхаркивания	2,0±0,5	0,8±0,2 *	2,5±0,5	2,1±0,4
Тяжесть кашля	1,9±0,4	0,5±0,2 *	2,4±0,6	1,1±0,4 *
Тяжесть одышки	1,7±0,8	0,3±0,1*	2,4±0,2	2,2±0,2

* отличия от данных до лечения ($p < 0,05$)

Обсуждение

В исследование включены 25 больных с обострением ХБ и развитием бронхоэктазов и обострением ХОБЛ, нуждающиеся в муколитическом и антибактериальном лечении. Применение комбинированного лекарственного препарата тиамфеникола глицината ацетилцистеината через небулайзер в течение 6 дней показало свою высокую эффективность. В ходе лечения было отмечено благоприятное воздействие на клиническую симптоматику, выраженность лабораторных показателей активности воспаления и микробиологический спектр мокроты.

В клинической практике тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат стал применяться уже давно: первые статьи по его применению у пациентов с бронхолегочной патологией появились еще в 1966 г. [6], однако вначале препарат был доступен лишь для перорального приема. При приеме тиамфеникола глицината ацетилцистеината per os наибольшая клиническая эффективность достигала к 4-5-му дню лечения [7]. Позднее были отмечены преимущества тиамфеникола и при его аэрозольном пути введения.

В работе Vysotiuk L. и соавт. [8] приводятся схожие результаты лечения 25 больных с обострением ХОБЛ: ингаляционное применение тиамфеникола глицината ацетилцистеината способствовало уменьшению выраженности клинической симптоматики, нормализации уровня церулоплазмينا в крови, отражающего степень окислительного стресса, уменьшению степени микробной нагрузки бактериального секрета.

Проблема антибиотикорезистентности внебольничных возбудителей респираторных заболеваний неуклонно возрастает, требуя пересмотра подходов к антибактериальной терапии. Предрасполагающими факторами к развитию резистентности к антибактериальным препаратам среди пациентов с ХБ и ХОБЛ служат пожилой возраст больных, наличие бронхоэктазов, сопутствующих заболеваний, главным образом, сердечнососудистой системы, применение ингаляционных глюкокортикостероидов и некоторые другие. Поэтому пристальное внимание исследователей приковано к поиску оптимального антибактериального препарата в лечении обострений заболеваний нижних отделов респираторного тракта.

Результаты ранее проводимых микробиологических исследований показали, что тиамфеникол хорошо справляется со многими штаммами, стойкими к бета-лактамам антибиотикам и к тому же воздействует на внутриклеточные патогенные микроорганизмы (*Legionella*, *S. Pneumonia*), недоступные для бета-лактамов антибиотиков, превосходя макролиды, тетрациклин и ко-тримоксазол по терапевтической эффективности [5].

Изучая динамику бактериального спектра мокроты у больных, проходивших лечение тиамфениколом глицинатом ацетилцистеинатом, нами был отмечен его довольно широкий спектр антимикробной активности: у большинства пациентов была достигнута элиминация наиболее распространенных патогенных возбудителей, у двоих пациентов с обострением ХОБЛ и со стойкой антибиотикорезистентностью удалось ликвидировать колонизацию мокроты *Pseudomonas aeruginosa*.

В целом лечение больными переносилось удовлетворительно: ни одного случая аллергической реакции или другого неблагоприятного события зарегистрировано не было. В ранее проводимых исследованиях побочные эффекты на фоне приема тиамфеникола глицината ацетилцистеината возникали лишь у 5% пациентов [9].

Таким образом, тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат, включающий в свой состав муколитик с антиоксидантными свойствами и антибактериальный препарат, может служить эффективным и безопасным методом лечения обострений ХОБЛ и ХБ, сопровождающихся гиперпродукцией вязкой гнойной мокроты, что позволяет избежать системного приема антибактериальных препаратов и улучшить работу МЦК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2009 (www.goldcopd.com).
2. MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir. Crit. Care Med. — 1999. — 160. — S58-65.
3. Repine J.E., Lankhorst I.L.M., Debacker W.A et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease // Am J Respir. Crit. Care Med. — 1997. — 156. — P. 341-57.
4. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — 106. — P. 196-204.
5. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for tiamfenicol // L'Internista J. — 2001. — 9. — 120.
6. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations // G Ital Chemioter. — 1966. — 13 (1). — P. 156-160
7. H. Bürgi. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis // Chemotherapy. — 1975. — 21 (3-4). — P. 167-174.
8. Vysotiuk L, Hromova A. Fluimucyl-antibiotic IT: ability of antioxidant therapy for patients with acute attack of infectious chronic obstructive lung disease // Lik Sprava. — 2006. — (1-2). — P. 65-81.
9. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate // J Chemoter. — 2002. — 14 (3). — P. 279-284.

WWW.MFVT.RU