

# Флуимуцил: иммуномодулирующие свойства и эффективность в профилактике вирусных респираторных инфекций

N-ацетилцистеин (N-АЦ, Флуимуцил) вошел в клиническую практику в 1960-х годах в качестве муколитического средства благодаря своей способности разрывать дисульфидные связи мукопротеинов слизи. Впоследствии выяснилось, что N-АЦ (Флуимуцил) обладает выраженной антиоксидантной активностью. Его антиоксидантные свойства обусловлены способностью свободных тиоловых групп N-АЦ взаимодействовать с активными формами кислорода, а также тем, что он играет роль предшественника глутатиона – ключевого фактора защиты от эндогенных и экзогенных токсических веществ. Поддержание адекватной концентрации глутатиона в межклеточной жидкости зависит от доступности цистеина, источником которого и служит N-АЦ, хорошо проникающий в клетки и нетоксичный, в отличие от активной формы цистеина. Поэтому показания к назначению N-АЦ (Флуимуцила) были расширены за счет состояний, сопровождающихся оксидативным стрессом, – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого и хронического бронхита, респираторного дистресс-синдрома и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде исследований была показана способность N-АЦ (Флуимуцила) уменьшать частоту и продолжительность обострений хронического бронхита. Такое действие объяснялось не только муколитическим эффектом и улучшением мукоцилиарного клиренса, но также антиоксидантной активностью и влиянием на бактериальную флору.

При вирусных инфекциях генерация свободных радикалов фагоцита-

ми – важное звено воспалительного процесса и нарушений иммунного ответа. При гриппе основные симптомы связаны с поражением эпителиальных клеток респираторного тракта и выбросом провоспалительных медиаторов, которые запускают каскад реакций, направленных на элиминацию вируса. В то же время эти медиаторы – интерлейкины, интерферон- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО) – оказывают и ряд дополнительных локальных и системных эффектов. Так, астения и потеря аппетита при гриппе указывают на вовлечение ФНО, а продукция этого фактора фагоцитами под действием вируса усиливается в присутствии бактериальных липополисахаридов. Этот факт может объяснять частые тяжелые осложнения при сочетании гриппа с бактериальной инфекцией.

Приведенные факты послужили основанием для использования антиоксидантов при вирусных инфекциях с целью противодействия оксидативному стрессу и иммунологическим нарушениям. В эксперименте на животных было показано уменьшение тяжести гриппа под действием N-АЦ.

Влияние N-АЦ (Флуимуцила) на частоту и тяжесть эпизодов гриппа и гриппоподобных заболеваний, а также на состояние иммунной системы было изучено в многоцентровом **исследовании NACIS (N-acetylcysteine in Immune System)**, результаты которого представлены в настоящей публикации.

## Дизайн исследования

В многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование включались пациенты с хроническими заболева-

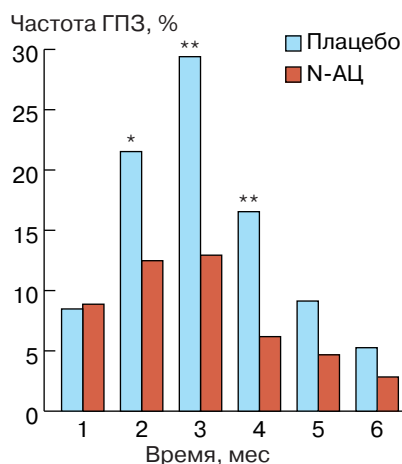
ниями в возрасте до 65 лет, а также люди в возрасте  $\geq 65$  лет (независимо от наличия хронических заболеваний). При этом хронические респираторные заболевания служили критерием исключения (с целью избежать прямого влияния N-АЦ на респираторные симптомы), как и проведенная вакцинация от гриппа.

Из 262 человек, включенных в исследование, 78% были старше 65 лет. Группы N-АЦ и плацебо не различались по антропометрическим, социальным и клиническим характеристикам.

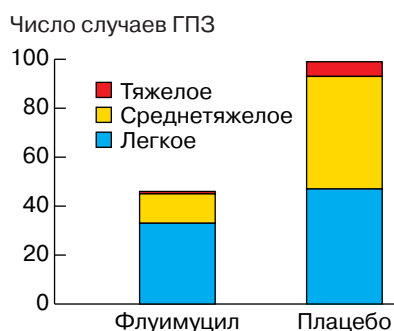
Пациентам назначали Флуимуцил (N-АЦ) в дозе 1200 мг/сут (в 2 приема) или плацебо на срок 6 мес (в эпидемический сезон – с октября по апрель). Доза Флуимуцила была выбрана с учетом клинических данных о его хорошей переносимости. Испытуемые продолжали плановое лечение фоновых заболеваний, однако был запрещен прием иммуномодуляторов, витаминов и антиоксидантов.

В дневниках пациенты отмечали **гриппоподобные заболевания** (ГПЗ) – появление хотя бы 2 симптомов из следующих: лихорадка  $\geq 38^\circ\text{C}$ , слабость, потеря аппетита, головная боль, боль в мышцах или суставах, насморк, боль в горле, кашель. Врачебные осмотры проводились ежемесячно и при появлении симптомов. Тяжесть ГПЗ оценивалась суммой баллов: 2–3 – легкое, 4–5 – среднетяжелое,  $>5$  – тяжелое, при этом каждый симптом соответствовал 1 баллу, лихорадка – 2 баллам.

Титр антител к актуальному штамму гриппа А определяли в сыворотке крови в начале и конце исследования. Сероконверсией считалось увеличение титра в 4 раза и более.



**Рис. 1.** Частота ГПЗ в группах плацебо и N-АЦ (Флуимуцила). \* – достоверность различий между группами  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность различий между группами  $p < 0,01$ .



**Рис. 2.** Тяжесть ГПЗ в группах плацебо и N-АЦ (Флуимуцила).

Иммунную реактивность анализировали в реакции клеточно-опосредованной замедленной гиперчувствительности (КОЗГ) методом аппликации на кожу 7 антигенов (*C. tetani*, *C. diphtheriae*, *Streptococcus* группы C, *P. mirabilis*, *Tr. mentagrophytes*, *C. albi-*

*cans* и туберкулина). В зависимости от выраженности и числа положительных проб через 48 ч реакцию КОЗГ оценивали как анергическую, гипергическую или нормергическую.

### Результаты исследования Частота и тяжесть ГПЗ

В группе Флуимуцила (N-АЦ) гриппоподобные заболевания возникали у значительно меньшего числа пациентов – 29%, чем в группе плацебо – 51% ( $p < 0,001$ ). При анализе распределения ГПЗ по месяцам это различие между группами оказалось особенно выраженным и статистически достоверным в период сезонного пика заболеваемости – через 2–4 мес лечения (рис. 1).

Тяжесть ГПЗ также была достоверно меньше в группе Флуимуцила (рис. 2). Из 99 случаев ГПЗ в группе плацебо наблюдалось одинаковое число легких и среднетяжелых заболеваний, тогда как в группе Флуимуцила (N-АЦ) из 46 эпизодов ГПЗ большинство (72%) составляли легкие формы. Таким образом, при использовании Флуимуцила частота среднетяжелых ГПЗ достоверно снижается ( $p < 0,02$ ).

Профилактическое действие N-АЦ (Флуимуцила) было более выраженным в отношении таких симптомов, как головная боль, миалгии/артралгии, насморк, боль в горле, кашель (рис. 3).

Дополнительным критерием служила продолжительность постельного режима во время ГПЗ. Она составила 1 день у 10 человек в группе Флуимуцила и у 2 – в группе плацебо, 2 дня – соответственно у 10 и 10 человек, 3 дня – у 8 и 17, 4–5 дней – у 6 и 18, 6 и

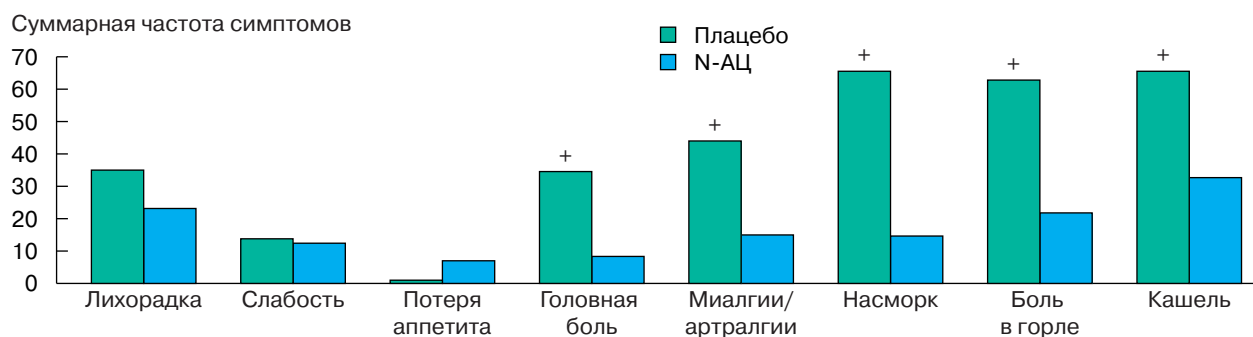
более дней – у 3 и 22 человек. Из 10 человек, которым не потребовался постельный режим, 9 получали Флуимуцил. Таким образом, продолжительность пребывания в постели при ГПЗ была достоверно меньше в группе Флуимуцила.

Симптоматическое лечение не назначалось в 55% случаев ГПЗ, а в остальных наблюдениях применялись жаропонижающие препараты – с одинаковой частотой в группах. Антибиотики были назначены в 21 и 15% случаев ГПЗ в группах плацебо и Флуимуцила. Госпитализация за время исследования не потребовалась ни одному из пациентов.

### Частота гриппа и сероконверсии

Клинически невозможно разграничить грипп от ГПЗ, вызванных другими возбудителями. Для этого определялась частота сероконверсии к актуальному штамму вируса гриппа – как достоверное свидетельство инфекции. Частота сероконверсии не отличалась между группами, составив 24% у принимавших плацебо и 29% – в группе N-АЦ (Флуимуцила). Однако клиническая картина заболевания среди инфицированных вирусом гриппа развивалась значительно реже в группе Флуимуцила (у 25%), тогда как в группе плацебо – у 79% ( $p < 0,001$ ). Это означает, что прием Флуимуцила (N-АЦ) в 3 раза сокращает вероятность заболевания гриппом у инфицированных людей.

Среди не инфицированных вирусом гриппа пациентов (без серокон-



**Рис. 3.** Частота отдельных симптомов ГПЗ в группах плацебо и N-АЦ (Флуимуцила). + – достоверность различий между группами  $p < 0,001$ .

версии) симптомы заболевания также наблюдались реже у получавших Флуимуцил (31%), чем в группе плацебо (42%), но это различие не было статистически достоверным.

## Иммунная реактивность

В начале исследования группы не различались по иммунной реактивности (распределению типов реакции КОЗГ). В группе плацебо распределение анергической, гипергической или нормергической реакции КОЗГ существенно не изменялось через 1, 3 и 6 мес наблюдения. В группе Флуимуцила (N-АЦ) наблюдалась достоверная активация клеточной иммунной реактивности в виде сдвига от анергической к нормергической реакции. К концу наблюдения анергическая реакция обнаруживалась у пациентов из группы Флуимуцила достоверно реже, чем в группе плацебо.

## Комплаинс и переносимость

Комплаинс был признан вполне удовлетворительным – более 80%

всех выданных доз приняли 93 и 94% пациентов в группах плацебо и N-АЦ.

Лечение Флуимуцилом (N-АЦ) в дозе 1200 мг/сут хорошо переносилось большинством пациентов, нежелательные эффекты (НЭ) наблюдались у 9%, что достоверно не отличалось от группы плацебо (5%). Выбыли из исследования досрочно из-за НЭ 3 и 2% соответственно. Большинство НЭ составляли боли в эпигастрии, тошнота и рвота, запоры или диарея, по их частоте группы также не различались. Рутинные лабораторные показатели не претерпели существенных изменений за время наблюдения.

## Заключение

Результаты исследования NACIS свидетельствуют, что профилактический прием Флуимуцила (N-ацетилцистеина) в течение эпидемического сезона приводит к выраженному снижению частоты гриппа и гриппоподобных заболеваний в группе высокого риска – пожилых людей с хронически-

ми заболеваниями. Прием Флуимуцила сопровождается также уменьшением тяжести заболевания, выраженности симптомов и продолжительности пребывания на постельном режиме. Подобное действие Флуимуцила (N-АЦ) объясняется его антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью, что подтверждено клиническими данными об активации клеточного звена иммунной системы на фоне приема Флуимуцила.

Флуимуцил в дозе 1200 мг/сут при длительном приеме характеризуется хорошей переносимостью и может быть рекомендован для профилактики гриппа и гриппоподобных заболеваний, особенно у пожилых людей, пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и других лиц, относящихся к группе высокого риска. ●

Подготовил к.м.н. Н.А. Вознесенский  
по материалам:

De Flora S. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 1535.

## Правила для авторов

Редакция журнала "Атмосфера. Пульмонология и аллергология" приглашает авторов к сотрудничеству и призывает соблюдать следующие правила.

В журнале публикуются статьи, обзоры, клинические рекомендации, краткие сообщения, рефераты, новости в различных областях пульмонологии и аллергологии.

**Объем материалов** не должен превышать 8 машинописных страниц (включая иллюстрации, таблицы и список литературы). Редакция оставляет за собой право на сокращение публикаций, размещение списка литературы в Интернет-версии журнала.

**Текст** должен быть предоставлен в виде компьютерного файла в программе Microsoft Word с прилагаемой идентичной распечаткой. Файл должен быть проверен на вирусы.

**Список литературы** к статье должен быть составлен по порядку первого упоминания в статье и соответствовать следующим требованиям.

а) *Описание книг.* Приводятся сведения о первом авторе или, если книга написана двумя авторами, о двоих. Если авторов более двух, указывается первый "и др." (для англоязычных книг "et al.").

Для книг, изданных под редакцией, указывается название и первый редактор. Обязательно указывается город и год издания. Издательство не указывается.

Ссылка на часть книги оформляется так же, как на всю книгу, но с указанием нужных страниц.

Если в выходных данных числится несколько мест издания, указывается одно, остальные заменяются "etc..".

**Примеры** (обратите внимание на знаки препинания, строчные и прописные буквы): Шпектор А.В., Васильева Е.Ю. Кардиология: ключи к диагнозу. М., 1996. Garcia-Fernandez M.A. et al. Doppler Tissue Imaging. Echocardiography. N.Y., 1998. Руководство для рентгенолаборантов / Под ред. Пастухова В.И. и др. СПб., 2001. Ultrasound and the Endometrium / Ed. by Fleischer A.C. N.Y. etc., 1997. P. 15–25.

б) *Описание журнальных статей.* Сведения об авторах даются так же, как для книг.

Названий статей приводить не следует. Обязательно должны присутствовать название журнала, год выпуска, том (при его наличии), номер, первая страница статьи.

**Примеры:**  
Цой В.М. и др. // Аллергология. 1999. № 3. С. 25.  
Amirav I.H., Newhouse M.T. // Eur. Resp. J. 2000. V. 16. № 3. С. 549.

в) *Описание авторефератов диссертаций.* Сведения об авторе, название диссертации, кратко ученая степень.

## Пример:

Пятаков Б.М. Особенности пневмоторакса: Автореф. ... канд. мед. наук. М., 1999.

г) *Описание депонированных работ.* Сведения об авторах, название работы, город, год, учреждение депонирования и дата, номер.

## Пример:

Барсуков М.И. Расчет минимальной заработной платы рентгенолаборанта. Л., 1979. Рукопись деп. в ВИНТИ 04.04.79. № 3331.

д) *Описание материалов, размещаемых в Интернете.* То же, что и для соответствующих полиграфических изданий, с указанием точного адреса страницы в Интернете.

## Пример:

Смоленов И.В., Смирнов Н.А. // Журн. Волгогр. мед. ассоц. 2000. № 5. <http://www.msp.net.ru/archiv/5/2.htm>

Ссылки на список литературы должны заключаться в квадратные скобки (например, "...в работах [5–9] показано...").

Материалы, не соответствующие настоящим требованиям, к рассмотрению редакцией не принимаются.

Статьи, присылаемые в редакцию, не рецензируются и не возвращаются.

Адрес редакции: 105077 Москва, 11-я Парковая ул., 32/61.

E-mail: editor@atmosphere-ph.ru