

Флуимуцил при идиопатических интерстициальных пневмониях: эффективны ли высокие дозы?

Е.Н. Попова, С.Б. Болевич

Несмотря на интенсивное изучение механизмов прогрессирования интерстициальных болезней легких, лечение **идиопатических интерстициальных пневмоний** (ИИП) по-прежнему остается трудной проблемой. Течение ИИП непредсказуемо, и риск неожиданно быстрого падения легочной функции в сочетании с отрицательной динамикой других симптомов ИИП сохраняется всегда, даже у больных с первоначально медленным развитием болезни.

Традиционно используемые в лечении ИИП **глюкокортикостероиды** (ГКС), как показано в большинстве клинических исследований, мало влияют на прогноз, несмотря на регистрируемый у части больных прирост функциональных показателей. Клинико-рентгенологическое улучшение в результате длительного назначения преднизолона у 15–30% больных ИИП, которое было продемонстрировано в 1990-х годах в ходе нескольких исследований, на самом деле следует объяснять отсутствием единообразия в выделении вариантов заболевания. По мере внедрения классификации, учитывающей в комплексе клинические, рентгенологические и морфологические параметры активности ИИП (классификация ERS/ATS, 2003–2005), становится очевидным, что ГКС практически не влияют на выживаемость при **обычной интерстициальной пневмонии** (ОИП, синоним – идиопатический легочный

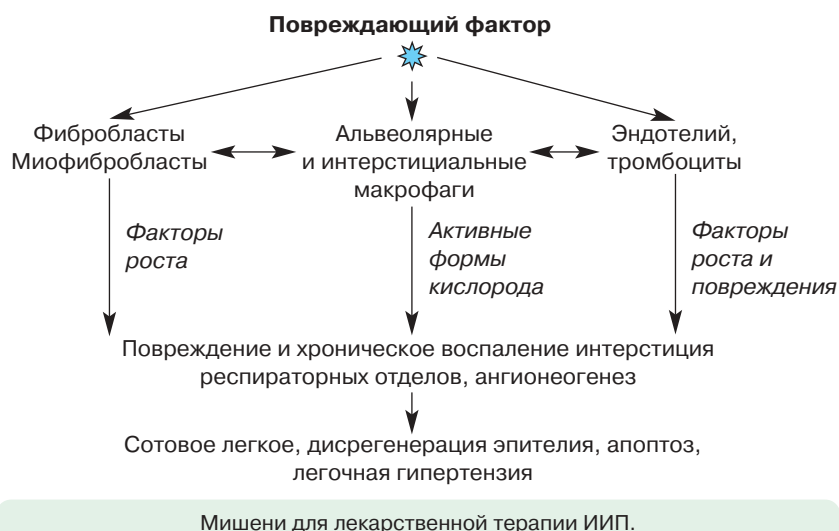
фиброз). С другой стороны, при некоторых других вариантах ИИП лечение ГКС позволяет, хотя и не в полной мере, купировать дыхательную недостаточность. Так, при **десквамативной интерстициальной пневмонии** (ДИП) стабилизация интерстициальных изменений в легких с практически полным восстановлением параметров функции внешнего дыхания (ФВД) может быть достигнута посредством умеренной терапии, при **неспецифической интерстициальной пневмонии** (НИП) лечение также достаточно успешно, хотя и сохраняется умеренно выраженный интерстициальный фиброз в легких с соответствующими функциональными сдвигами (таблица).

Следует учитывать, что многолетняя терапия ГКС нередко становится причиной **нежелательных эффектов**, значительно усугубляющих тяжесть основного заболевания. Среди них увеличение веса, задержка жидкости, депрессия, снижение толерантности к глюкозе, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, оппортунистические инфекции. Как свиде-

тельствуют результаты скринингового исследования плотности костной ткани с применением денситометрии, различные стадии остеопороза регистрируются у подавляющего большинства больных, получающих терапию ГКС. При ИИП риск нежелательных эффектов напрямую зависит от доз ГКС.

Среди антифиброгенных лекарственных средств, часто используемых при различных иммуновоспалительных заболеваниях, в том числе ИИП, особое место занимает **колхицин**. Колхицин угнетает синтез коллагена III типа и пролиферацию фибробластов, но не влияет на выработку медиаторов инициального повреждения (в особенности фактора α некроза опухолей и интерлейкина-1). При относительно хорошей переносимости колхицина, его достоверных преимуществ по сравнению с преднизолоном при ИИП обнаружить не удалось [2].

Таким образом, наблюдаемая при некоторых вариантах ИИП резистентность к ГКС и цитостатикам послужила стимулом для разработки стратегии терапии этих заболеваний с приме-



Елена Николаевна Попова – докт. мед. наук, доцент кафедры терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова.

Сергей Бранкович Болевич – профессор кафедры патологической физиологии ММА им. И.М. Сеченова.

Эффективность иммуносупрессивной терапии при ИИП (по Walter N. et al., 2006 [1])

Исследования	Вариант ИИП	Дизайн исследования	Терапия в группах	Число больных	Результаты
Douglas W.W. et al., 1998 [2]	ОИП	Проспективное сравнительное	Преднизолон; колхицин	44	Прирост $D_{L_{CO}}$ у 2 и ФЖЕЛ у 4 пациентов из получавших преднизолон
Douglas W.W. et al., 2000 [3]	ОИП	Ретроспективное сравнительное	Преднизолон; колхицин; без лечения	487	Достоверных различий по прогнозу между группами не получено
Ziesche R. et al., 1999 [4]	ОИП	Контролируемое рандомизированное	Преднизолон; преднизолон + + интерферон- γ -1b	27	Отрицательная динамика у всех больных, получавших только преднизолон
Daniil Z.D. et al., 1999 [5]	ОИП	Ретроспективное сравнительное	Преднизолон; преднизолон + + азатиоприн; преднизолон + + циклофосфан	12	У 1 пациента – прирост ФЖЕЛ на 15%, у 2 – стабильное течение, у 9 – прогрессирование болезни и летальный исход
Nicholson A.G. et al., 2000 [6]	ОИП, ДИП, НИП	Ретроспективное сравнительное	Преднизолон; преднизолон + + циклофосфан	28	У 3 пациентов – прирост на 15% ФЖЕЛ и $D_{L_{CO}}$, у 19 – без динамики, у остальных – прогрессирование дыхательной недостаточности
Zisman D.A. et al., 2000 [7]	ОИП	Проспективное у больных, резистентных к ГКС	Циклофосфан	19	У 1 пациента – улучшение по шкале оценки активности ОИП
Collard H.R. et al., 2004 [8]	ОИП	Ретроспективное	ГКС + циклофосфан; циклофосфан; без терапии	41	Достоверных различий по прогнозу между группами не получено
Johnson M.A. et al., 1998 [9]	ОИП	Рандомизированное контролируемое	Преднизолон; азатиоприн	43	Различий по выживаемости не получено
Demedts M. et al., 2005 [10]	ОИП	Рандомизированное сравнительное	Преднизолон + азатиоприн; преднизолон + азатиоприн + + N-АЦ	155	N-АЦ по сравнению со стандартной терапией: прирост ФЖЕЛ ($\geq 10\%$) – у 10% (против 12%), без динамики – 54% (против 37%), снижение ($\geq 10\%$) – у 37% (против 51%); прирост $D_{L_{CO}}$ ($\geq 15\%$ от первоначального) – у 12% (против 5%), без динамики – у 46% (против 44%), снижение – у 43% (против 51%)

Обозначения: $D_{L_{CO}}$ – диффузионная способность легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

нием препаратов, влияющих на молекулярные механизмы повреждения и фиброза легочной ткани (рисунок).

Свободно-радикальные нарушения считаются одним из ключевых механизмов повреждения легких. Хорошо известно участие в патогенезе интерстициальных болезней легких избыточного образования свободных радикалов, нарушений процессов **перекисного окисления липидов** (ПОЛ) и антиоксидантной защиты. Как показано большинством исследователей, при ИИП генерация **активных форм кислорода** (АФК) коррелирует с тяжестью течения заболевания, снижением антиоксидантной активности плазмы и содержания естественных антиоксидантов. Последнее связывают с наследственно обусловленным снижением уровня эндогенного глутатиона, что не только усиливает генерацию АФК, но и через систему ткане-

вых металлопротеиназ стимулирует пролиферацию фибробластов.

Свободные радикалы влияют также и на систему эндотелий-зависимых и тромбофилических факторов. В эксперименте продемонстрировано, что у мышей с индуцированным блеомицином легочным фиброзом содержание в бронхоальвеолярной жидкости продуктов ПОЛ коррелирует с ее фибринолитическими свойствами. Свободные радикалы участвуют в прокоагулянтный каскад и посредством подавления системы фибринолиза, сопровождающегося усилением образования тканевого фактора роста в мононуклеарных и гладкомышечных клетках, приводят к внутрисосудистому отложению фибрина.

Фибрин, находящийся в альвеолярном и интерстициальном пространстве, продукты его деградации и

местно образующийся тромбин способны потенцировать острое воспаление, усиливая адгезию воспалительных и иммунокомпетентных клеток и нарушая функцию сурфактанта. В условиях гипоксии при ИИП формируется порочный круг с участием свободных радикалов, продуктов ПОЛ, с истощением содержания в крови оксида азота. Эти процессы завершаются формированием в ткани легких кистозно-фиброзных структур, приобретающих на поздних стадиях морфофункциональные признаки “сотового легкого” [11]. Представляется очевидным, что лечение препаратами, влияющими на реакции оксидативного стресса, создает дополнительные возможности для предотвращения распространенной фиброзной трансформации легких [12, 13].

Среди лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойст-

вами, широкую известность приобрел **Флуимуцил** (N-ацетилцистеин – N-АЦ). N-АЦ по химической структуре относится к группе тиолов и является производным L-цистеина. Первоначально, с 1960-х годов, Флуимуцил использовался только как муколитик, и лишь через четверть века стали появляться сообщения о другом важном эффекте препарата, направленном на нейтрализацию АФК. В настоящее время раскрыты другие не прямые свойства N-АЦ, в числе которых следует упомянуть его активность как предшественника глутатиона. За счет сульфгидрильных групп Флуимуцил усиливает антиоксидантную защиту от свободных радикалов, образующихся в ответ на поступающие в легкие повреждающие субстанции (ингаляционные токсины различного происхождения, компоненты сигаретного дыма и т.д.). Флуимуцил ингибирует пролиферативную активность нейтрофилов и макрофагов, снижая выброс хемотаксических факторов.

Преимущества включения Флуимуцила в схемы базисной терапии при заболеваниях легких подтверждены рядом исследований [1, 14]. Согласно международному руководству по лечению **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ) N-АЦ (Флуимуцил) рекомендован для постоянного применения не только как эффективный муколитик, но и как антиоксидант [15]. Применение Флуимуцила сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ, уменьшением остаточного объема легких, приростом объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. Благоприятное влияние терапии Флуимуцилом на маркеры оксидативного стресса при ХОБЛ убедительно показано в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях. Так, прием 1200 мг Флуимуцила позволил в 2 раза снизить концентрацию перекиси водорода в выдыхаемом воздухе уже через 30 дней от начала терапии [16]. У здоровых курильщиков в результате применения Флуимуцила 600 мг/сут содержание АФК в конденсате выдыхаемого воздуха достоверно снизилось в течение 10 дней [17].

Влияние Флуимуцила на различные механизмы прогрессирования ХОБЛ продемонстрировано в исследовании **BRONCUS** (The Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility Study), включавшем 523 больных со средней и тяжелой ХОБЛ, наблюдавшихся в течение 3 лет [18]. Кроме благоприятной тенденции к приросту показателей бронхиальной проходимости и снижению функциональной остаточной емкости, применение Флуимуцила сопровождалось повышением качества жизни, снижением числа обострений, в том числе и у больных, не принимавших ингаляционные ГКС. Аналогичные выводы, подтверждающие необходимость включения препарата в схемы базисной терапии ХОБЛ, нашли свое подтверждение и в других клинических исследованиях.

В 2005 г. были обобщены результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования **IFIGENIA** (Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetylcysteine I Annual), убедительно продемонстрировавшего преимущества присоединения Флуимуцила к стандартной терапии ГКС у больных ИИП [10]. В этом исследовании, лидирующем в последние годы по количеству включенных больных с подтвержденным диагнозом ИИП (n = 182), больным в дополнение к ГКС и азатиоприну назначали Флуимуцил (n = 92) или плацебо (n = 90). У 155 из этих пациентов (80 из группы N-АЦ и 75 – плацебо) морфологически была верифицирована обычная интерстициальная пневмония. Через 12 мес лечения стало очевидным, что Флуимуцил замедляет снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких: эти показатели были выше, чем в группе плацебо на 9% (p = 0,02) и 24% (p = 0,003). Хотя достоверных различий по прогнозу получено не было, но в группе Флуимуцила смертность составила 9% против 11% в группе плацебо. Кроме того, в группе Флуимуцила в несколько большей степени повышалась толерантность к физической нагрузке,

хотя достоверных различий по сравнению с группой плацебо также не получено. Нежелательные эффекты лечения были главным образом связаны с приемом ГКС и азатиоприна. Однако в группе больных, получавших высокие дозы Флуимуцила, значимо реже обнаруживались изменения в формуле периферической крови, обусловленные миелотоксическими влияниями иммуносупрессивных препаратов. Таким образом, Флуимуцил в суточной дозе 1800 мг позволяет более успешно, чем только иммуносупрессивная терапия, стабилизировать клинико-функциональные показатели у больных ИИП и смягчить нежелательные эффекты, вызываемые ГКС и цитостатиками.

Органопротективные свойства Флуимуцила (N-АЦ) хорошо известны. Так, у больных, получающих Флуимуцил при подготовке к рентгеноконтрастным исследованиям, реже встречаются тубулоинтерстициальные нарушения, индуцируемые рентгеноконтрастными агентами [19]. Введение Флуимуцила, в том числе и внутривенное, рекомендуется перед ангиографией для предотвращения нефротоксических реакций [20].

Флуимуцил хорошо переносится больными. **Нежелательные эффекты** во время приема Флуимуцила встречаются не чаще при сравнении с иммуносупрессивными средствами, а также новыми антифиброгенными агентами (пирфенидон) и препаратами, модулирующими активность эндотелия (бозентан). В пилотном плацебоконтролируемом исследовании [21] оценивалась эффективность длительного лечения аэрозолем N-АЦ (325 мг/сут) при идиопатическом легочном фиброзе у 30 больных. Общий срок наблюдения и лечения составил 12 мес. По завершении исследования показатели ФВД, теста с 6-минутной ходьбой и качества жизни в группе N-АЦ значимо не отличались от группы плацебо. Однако насыщение гемоглобина кислородом в условиях физической нагрузки было выше у больных, получавших аэрозоль N-АЦ. Кроме того, на фоне приема и в конце курса лече-

ния N-АЦ содержание в сыворотке маркера активности иммунного воспаления KL-67 было значимо ниже по сравнению с группой плацебо.

Среди непрямых антиоксидантных свойств Флуимуцила ярко проявляется повышение ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК. По нашим данным в группе больных ОИП, получавших Флуимуцил в дополнение к терапии ГКС, интенсивность процессов ПОЛ снижалась в большей степени, чем у не получавших Флуимуцил (группа контроля). Через 12 мес от начала исследования содержание продуктов ПОЛ хотя и несколько превышало норму, но было достоверно более низким по сравнению с исходным уровнем (в 1,9 раза, $p < 0,05$) и группой контроля (в 1,3 раза, $p < 0,05$). Кроме того, при приеме Флуимуцила через 6 мес и 12 мес коэффициенты ингибирующего влияния тромбоцитов на генерацию АФК и антиперекисную активность плазмы становились значимо выше по сравнению с группой контроля и с исходным уровнем. Эти изменения происходили параллельно со снижением активности воспаления по данным компьютерной томографии легких (участки “матового стекла”); у больных с близкими к нормальным показателями антиоксидантных свойств тромбоцитов признаки легочного фиброза (участки “сотового

легкого”) были выражены в меньшей степени. У 5 из 11 больных после курса лечения Флуимуцилом в дозе 1800 мг/сут по двухэтапной схеме (в течение 14 дней – внутривенно, затем в течение 3 мес – перорально) в легких отмечено значимое (на 30%) уменьшение площади изменений по типу “матового стекла”, а у 6 больных – практически полное исчезновение этого симптома. У больных, получавших Флуимуцил, к концу исследования отмечен стойкий прирост ЖЕЛ и ФЖЕЛ (на 10 и 12%); показатели ФВД оставались стабильными и при последующем наблюдении. D_{LCO} также увеличивалась к концу курса лечения (до $66 \pm 14\%$ от должной), хотя и недостоверно по сравнению с исходным уровнем ($51 \pm 8,6\%$).

Таким образом, длительное применение высоких доз Флуимуцила в сочетании с иммуносупрессивной терапией при идиопатических интерстициальных пневмониях безопасно и патогенетически обосновано. Флуимуцил снижает интенсивность процессов повреждения в интерстиции легких (прямой и опосредованный эффекты), замедляя темпы прогрессирования легочного фиброза.

Список литературы

1. Walter N. et al. // The Proceedings of the American Thoracic Society. 2006. V. 3. P. 330.
2. Douglas W.W. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 220.
3. Douglas W.W. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1172.
4. Ziesche R. et al. // N. Engl. J. Med. 1999. V. 341. P. 1264.
5. Daniil Z.D. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 899.
6. Nicholson A.G. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 2213.
7. Zisman D.A. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 1619.
8. Collard H.R. et al. // Chest. 2004. V. 125. P. 2169.
9. Johnson M.A. et al. // Thorax. 1989. V. 44. P. 280.
10. Demedts M. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 353. P. 2229.
11. Strieter R.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. P. 1589.
12. Thannickal V.J. et al. // Ann. Rev. Med. 2004. V. 55. P. 395.
13. Abdelaziz M.M. // Respiriology. 2005. V. 10. № 3. P. 284.
14. De Benedetto F. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. A. 725.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report // www.goldcopd.com.
16. Rahman I. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 490.
17. Чучалин А.Г. и др. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии органов дыхания. М. 2004.
18. Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. № 9470. P. 1552.
19. Sochman J. // Kardiolog. Pol. 2006. V. 64. № 6. P. 559.
20. Coyle L.C. // Amer. Heart J. 2006. V. 151. № 5. P. 1032.
21. Tomioka H. et al. // Respiriology. 2005. V. 10. № 4. P. 449.



АТМОСФЕРА

Atmosphere

Посетите наш сайт!

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера.

Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.