

Флуимуцил: разнообразие лекарственных форм и способов доставки

С.Ю. Чикина

N-ацетилцистеин является универсальным мукоактивным препаратом с выраженной антиоксидантной активностью. В отличие от многих муколитиков N-ацетилцистеин воздействует на все звенья мукоцилиарного клиренса: оказывает прямое муколитическое действие (за счет свободной сульфгидрильной группы, которая разрушает дисульфидные связи между молекулами гликопротеидов бронхиальной слизи и снижает вязкость бронхиального секрета); стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов; усиливает двигательную активность ресничек благодаря снижению вязкости мокроты; а также воздействует и на альвеолярный клиренс, увеличивая секрецию сурфактанта альвеолоцитами II типа. **Антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина** тоже реализуются несколькими путями: прямым – за счет соединения тиольных групп N-ацетилцистеина непосредственно с электрофильными группами свободных радикалов, и непрямым – благодаря усилению активности глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и ряда других ферментов с антиоксидантной активностью. Разнообразие фармакологических эффектов обуславливает широту клинического применения N-ацетилцистеина: он используется не только в пульмонологии, но и в интенсивной терапии, кардиологии, нефрологии, гепатологии, токсикологии и др.

Наиболее изученным препаратом N-ацетилцистеина является **Флуимуцил**. Врачам хорошо знакомы формы Флуимуцила для перорального приема (таблетки и гранулы для приготовления раствора для приема внутрь), однако в ряде клинических ситуаций пероральный прием препарата невозможен, неудобен или недостаточно эффективен. Решением проблемы становится применение других лекарственных форм Флуимуцила – растворов для инъекционного, ингаляционного или эндобронхиального введения. Кроме того, N-ацетилцистеин выпускается в виде комбинации с антибиотиком тиамфениколом (Флуимуцил-антибиотик) и в виде назального спрея в сочетании с симпатомиметиком туаминогептаном (Ринофлуимуцил). Благодаря большому выбору лекарственных форм Флуимуцил может назначаться не только перорально, но и ингаляционно, внутривенно, внутримышечно и эндобронхиально.

Пероральный прием Флуимуцила наиболее удобен и привычен для пациентов, однако иногда предпочтителен ингаляционный способ доставки. При этом N-ацетилцистеин доставляется непосредственно в дыхательные пути и минимизируются нежелательные эффекты (НЭ). Иногда с

этой целью препарат вводят эндобронхиально во время бронхоскопии. Внутривенный путь введения также позволяет избежать контакта препарата со слизистой оболочкой желудка и кишечника, но основное его преимущество заключается в возможности создать за короткое время высокие концентрации N-ацетилцистеина в плазме крови, что важно при неотложных состояниях.

Пероральное применение Флуимуцила

Наиболее часто пероральный Флуимуцил назначается в дозе 600 мг/сут в течение нескольких дней. При таком режиме дозирования препарат действует как муколитик и используется в ситуациях, сопровождающихся образованием вязкой, трудно откашливаемой мокроты: при остром и хроническом бронхите, пневмонии, бронхоэктазах и др.

Международные рекомендации GOLD по лечению **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** не включают муколитики и антиоксиданты в перечень лекарств, обязательных для назначения больным ХОБЛ, однако отмечают, что в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании BRONCUS у больных ХОБЛ,

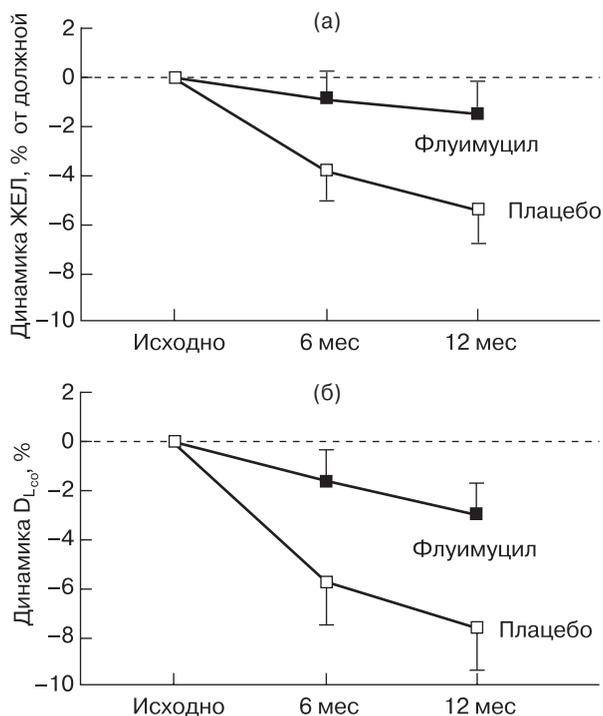


Рис. 1. Динамика ЖЕЛ (а) и D_{LCO} (б) у больных ИЛФ на фоне длительной терапии Флуимуцилом (Demedts M.D. et al., 2005).

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии Росздрава.

не лечившихся ингаляционными глюкокортикостероидами, пероральный Флуимуцил в дозе 600 мг/сут при ежедневном приеме в течение 3 лет достоверно уменьшал частоту и тяжесть обострений заболевания. Авторы этого исследования выявили тенденцию к улучшению некоторых показателей функции легких на фоне длительного приема Флуимуцила и предположили, что доза 600 мг/сут может быть недостаточной для значимой стабилизации легочной функции.

Более высокие дозы препарата были использованы у больных **идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ)** в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании IFIGENIA. Больные ИЛФ получали 1800 мг Флуимуцила ежедневно в течение 12 мес в добавление к стандартной терапии, что позволило существенно замедлить снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и диффузионной способности легких (D_{LCO}) по сравнению с группой, получавшей только преднизолон и азатиоприн (рис. 1).

При лечении внелегочной патологии N-ацетилцистеин применяется в гораздо более высоких дозах. У ВИЧ-инфицированных больных снижается концентрация цистеина и глутатиона в крови, что способствует нарушению функции Т-лимфоцитов, усилению репликации ВИЧ и в целом влияет на продолжительность жизни больных. У больных СПИДом в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях N-ацетилцистеин назначали в дозах 3200–8000 мг/сут в среднем в течение 24 нед (максимальная длительность приема 8 мес), что примерно вдвое увеличило 2-летнюю выживаемость пациентов.

Во всех исследованиях отмечалась хорошая переносимость перорального N-ацетилцистеина в больших дозах при минимальном числе НЭ либо полном их отсутствии.

Ингаляционное применение Флуимуцила

Ингаляционный N-ацетилцистеин начали использовать в 1960-х годах. При распылении через небулайзер раствора Флуимуцила и Флуимуцила-антибиотика 95 и 90% частиц соответственно имеют диаметр менее 5 мкм, т.е. основная масса лекарственного аэрозоля способна проникать в нижние дыхательные пути.

Одним из возможных НЭ при ингаляциях небулизированного раствора N-ацетилцистеина служит бронхоспазм, особенно у больных, уже имевших бронхиальную обструкцию. Как было показано *in vitro*, причиной бронхоспазма становится высокая осмолярность раствора Флуимуцила, и его можно предотвратить, уменьшив осмотическую плотность лекарства (при разбавлении его 0,45% раствором хлорида натрия или другим раствором с низкой осмотической плотностью – например, фенотерола или ипратропия бромида). Однако при смешивании нескольких препаратов следует учитывать возможность химических реакций между ними. Смесь Флуимуцила с фенотеролом сохраняет химическую стабильность в течение 7 ч, а с ипратропиумом – 1 ч. В лабораторных условиях была доказана возможность смешивания раствора Флуимуцила с растворами бронхолитиков, что позволяет предотвратить бронхоспазм – один из наиболее частых НЭ ингаляционного N-ацетилцистеина – и делает лечение более удобным, поскольку больному, которому показаны оба лекарства,

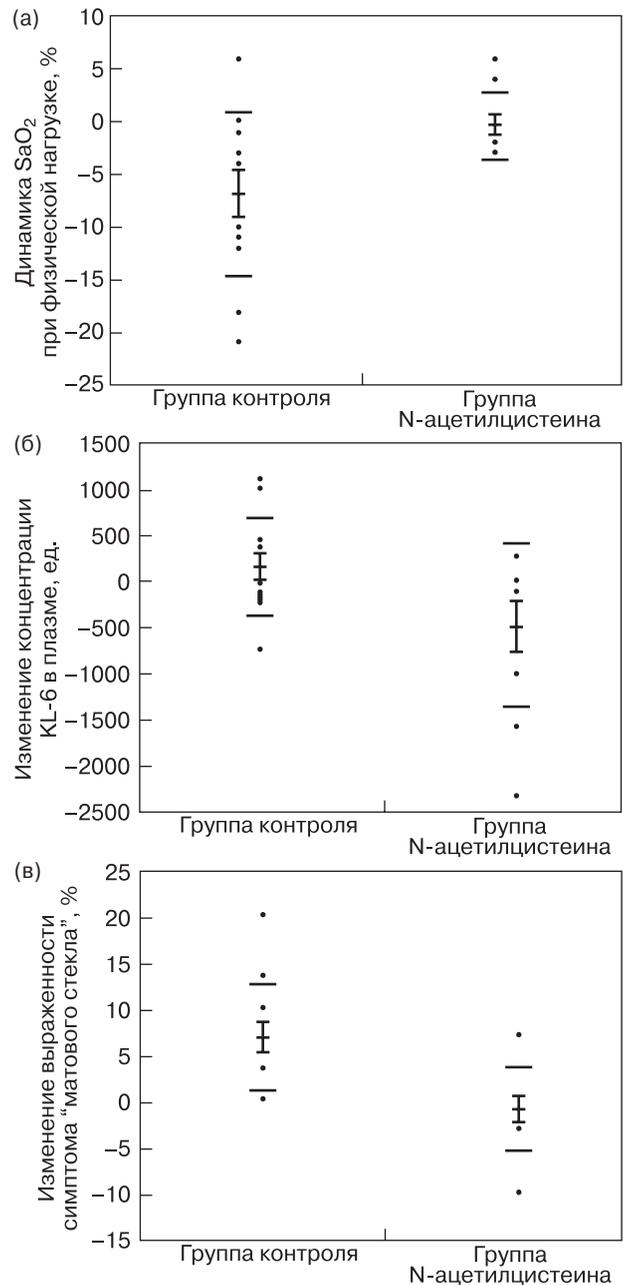


Рис. 2. Динамика клинических показателей у больных ИЛФ через 12 мес лечения ингаляционным N-ацетилцистеином. а – насыщение гемоглобина кислородом при физической нагрузке (SaO_2). б – сывороточная концентрация гликопротеида KL-6. в – выраженность симптома “матового стекла” на компьютерных томограммах легких (Tomioaka H. et al., 2005).

проще провести одну ингаляцию смеси препаратов, чем две последовательных.

Муколитическая активность ингаляционного N-ацетилцистеина в комбинации с бронхолитиками была продемонстрирована еще в 1968 г. у больных хроническим обструктивным бронхитом. В последующие годы в разных работах была доказана не только муколитическая, но и антиоксидантная активность ингаляционного N-ацетилцистеина. Одно из последних исследований такого рода привлекло особое внимание: Tomioaka H. et al. в открытом рандомизи-

рованном сравнительном исследовании в течение 12 мес назначали 30 больным ИЛФ ингаляционный N-ацетилцистеин в дозе 352 мг/сут (в 2 приема). Группа сравнения получала 4 мг/сут ингаляционного бромгексина. Через 12 мес в группе N-ацетилцистеина улучшилось насыщение гемоглобина кислородом при физической нагрузке, снизилась сывороточная концентрация маркера ИЛФ гликопротеида KL-6 и уменьшилась выраженность феномена “матового стекла” на компьютерных томограммах легких по сравнению с группой бромгексина (рис. 2). N-ацетилцистеин не повлиял на качество жизни, легочную функцию и переносимость физических нагрузок, тем не менее авторы сделали вывод о том, что ингаляционный N-ацетилцистеин подобно пероральному N-ацетилцистеину при длительном применении у больных ИЛФ может замедлить прогрессирование болезни.

Таким образом, пероральная и ингаляционная формы N-ацетилцистеина обладают сходными муколитическими и антиоксидантными свойствами и одинаково эффективны в лечении легочной патологии.

Внутривенное применение Флуимуцила

Внутривенный N-ацетилцистеин чаще используется в терапии неотложных состояний (септический шок, острое отравление ацетаминофеном) либо в ситуациях, когда необходимо быстро, но на непродолжительное время создать высокие концентрации препарата в крови – профилактика рентгеноконтрастной нефропатии, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. При многих из этих состояний эффективна и пероральная форма препарата.

Ишемическая болезнь сердца

Серьезной проблемой служит быстро развивающаяся толерантность к нитратам у больных ишемической болезнью сердца. В ее основе лежит нарастающий дефицит сульфгидрильных групп в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные тиолы и оксид азота. N-ацетилцистеин как донатор сульфгидрильных групп предотвращает либо уменьшает развитие толерантности. Помимо этого N-ацетилцистеин потенцирует вазодилатирующий эффект оксида азота.

N-ацетилцистеин в сочетании с нитратами уменьшает зону повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) и снижает частоту развития ИМ у больных с нестабильной стенокардией. При этом в разных исследованиях использовали N-ацетилцистеин в средней суммарной дозе 100 мг/кг массы тела (от 5 до 15 г), которую вводили внутривенно в течение 24–30 ч.

В 1996 г. проведено рандомизированное исследование ISLAND с участием 30 больных острым ИМ. У 20 человек в результате применения стрептокиназы произошла реканализация инфаркт-связанной артерии; из них половина больных получили дополнительно N-ацетилцистеин в дозе 100 мг/кг массы тела внутривенно. У остальных 10 пациентов стрептокиназа не дала эффекта, им N-ацетилцистеин не назначался. Через 2 нед только у больных, получавших N-ацетилцистеин, произошло сокращение площади инфарктной зоны более чем в 2 раза (с 26,2 до 10,8%) и зна-

чительно увеличилась фракция выброса левого желудочка (с 41,7 до 59,6%, $p < 0,001$), тогда как у остальных больных фракция выброса либо не изменилась (группа успешной реканализации без применения N-ацетилцистеина), либо достоверно ухудшилась (группа неэффективной реканализации). Эти результаты были подтверждены в 2006 г. Yesilbursa D. et al. у 30 больных острым ИМ, которым назначалась стрептокиназа, из них 15 человек одновременно получали N-ацетилцистеин внутривенно капельно в течение 24 ч в суммарной дозе 15 г. Через 3 дня в группе N-ацетилцистеина эхокардиографические параметры левого желудочка были достоверно лучше, чем в группе, получавшей только тромболитическую терапию.

В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (Horowitz J.D. et al.) у больных нестабильной стенокардией изучали эффект добавления N-ацетилцистеина (5 г внутривенно в растворе декстрозы) к внутривенному нитроглицерину. В течение 24 ч острый ИМ развился у 10 из 22 больных группы плацебо и только у 3 из 24 больных, получавших N-ацетилцистеин.

У больных стабильной стенокардией в двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании Voegaard S. et al. внутривенное введение N-ацетилцистеина (2 г в течение 15 мин и затем 5 мг/кг/ч в течение 30 ч) в сочетании с изосорбида динитратом значительно повысило переносимость физической нагрузки при велоэргометрии по сравнению с группой, получавшей изосорбида динитрат и плацебо.

Среди НЭ, обусловленных сочетанием N-ацетилцистеина с нитратами, отмечают симптоматическую гипотензию и головную боль, связанные с потенцированием эффекта нитратов.

Рентгеноконтрастная нефропатия

Профилактическое назначение N-ацетилцистеина служит одним из недорогих, доступных и безопасных способов снижения риска рентгеноконтрастной нефропатии – острого нарушения функции почек на фоне внутривенного введения рентгеноконтрастных веществ. Дозы, пути и сроки введения N-ацетилцистеина значительно различались в разных исследованиях, что существенно затрудняет анализ результатов и выработку рекомендаций по применению N-ацетилцистеина. По-видимому, защитный эффект N-ацетилцистеина является дозозависимым и наиболее выражен при дозе препарата не менее 2400 мг.

Септический шок

При септическом шоке основным патогенетическим механизмом полиорганного повреждения становится мощный окислительный стресс при снижении концентрации глутатиона и ослаблении антиоксидантной защиты организма. N-ацетилцистеин, являясь “ловушкой” для активных форм кислорода и предшественником глутатиона, подавляет высвобождение фактора некроза опухоли α , тормозит выброс провоспалительных цитокинов и клеточный апоптоз. Однако подробности его действия у крайне тяжелых больных до конца не изучены. Вероятно, с этим связана недостаточная доказательная база относительно эффективности N-ацетилцистеина у больных с септическим шоком и

Данные рандомизированных плацебоконтролируемых слепых исследований эффективности внутривенного N-ацетилцистеина при септическом шоке с острым респираторным дистресс-синдромом (Cranshaw J., Evans T.W., 2002)

Автор, год	n	Режим назначения N-ацетилцистеина	Результаты
Ortolani, 2000	30	75 мг/кг/сут в течение 5 дней	Снижение летальности в 2 раза через 10 дней от начала лечения
Bernard, 1997	48	70 мг/кг каждые 8 ч, всего 30 вливаний	Нормализация сывороточной концентрации глутатиона
Domineghetti, 1997	42	190 мг/кг/сут в течение 3 дней	Достоверных различий в летальности и оксигенации по сравнению с плацебо не выявлено
Suter, 1994	61	40 мг/кг/сут в течение 3 дней	Улучшилась оксигенация, уменьшились тяжесть легких и длительность механической вентиляции. Летальность не изменилась.
Jepsen, 1992	66	150 мг/кг в течение 30 мин, затем 20 мг/кг/ч в течение 7 дней	Достоверных изменений по сравнению с плацебо не выявлено
Bernard, 1991	30	150 мг/кг 30 мин, затем 24 мг/кг каждые 4 ч в течение 3 дней	Транзиторное улучшение легочной функции, легочного сосудистого сопротивления и рентгенологической картины. Нормализация сывороточной концентрации глутатиона.

острым респираторным дистресс-синдромом. Доза N-ацетилцистеина при лечении таких больных составляла от 40 до 190 мг/кг в сутки, длительность введения – от нескольких часов до 10 дней, при этом препарат не вызывал серьезных НЭ (таблица).

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании Spies C.D. et al. оценивалась эффективность N-ацетилцистеина (150 мг/кг в течение 15 мин, затем 12,5 мг/ч в течение 90 мин) у 58 больных септическим шоком. У 13 человек из группы N-ацетилцистеина (45%) через 72 ч после внутривенного введения N-ацетилцистеина в среднем на 19% повысилось потребление кислорода, снизилось парциальное напряжение углекислого газа в смешанной крови, увеличилась сократительная способность левого желудочка, а также значительно снизилось системное сосудистое сопротивление по сравнению с исходными величинами. У всех остальных пациентов подобной положительной динамики не отмечалось. Выживаемость у больных, не ответивших на терапию N-ацетилцистеином, была ниже (19%), чем у больных с положительным эффектом N-ацетилцистеина (69%). Авторы объясняют такую разницу тем, что у больных, ответивших на терапию N-ацетилцистеином, лечение было начато раньше – в среднем через 37 ч от момента развития шока, а у больных без положительного эффекта – через 61 ч. При сравнении всей группы N-ацетилцистеина с группой плацебо не выявлено достоверных различий ни по одному показателю, за исключением потребления кислорода, которое повышалось только во время инфузии N-ацетилцистеина.

Острое отравление парацетамолом

Токсический эффект ацетаминофена (парацетамола) в результате его передозировки встречается достаточно часто. Так, в США в 2000 г. зарегистрировано 110 000 случаев передозировки парацетамола, причем половина больных нуждалась в медицинской помощи, у 580 развилось тяжелое поражение печени, а 210 человек умерло. Гепатотоксическая доза парацетамола составляет около 150 мг/кг (7,5–10 г) у взрослых и 20 мг/кг у детей.

N-ацетилцистеин при отравлении парацетамолом играет роль донатора сульфгидрильных групп, которые связываются с токсическим метаболитом парацетамола. N-ацетилцистеин назначается при любых признаках гепатотоксичности независимо от сывороточной концентрации

ацетаминофена в разных режимах: перорально 140 мг/кг однократно и затем по 70 мг/кг каждые 4 ч в течение 72 ч либо внутривенно 150 мг/кг в течение 15 мин и затем по 50–100 мг/кг каждые 4 ч в течение 20–52 ч (суммарная доза 300 мг/кг). В результате метаанализа (Buckley N.A. et al.) был сделан вывод об одинаковой эффективности пероральной и внутривенной форм N-ацетилцистеина; сроки начала лечения в пределах 24 ч после передозировки не влияли на исход заболевания и частоту развития токсического гепатита.

Выбор лекарственной формы N-ацетилцистеина при остром отравлении парацетамолом определяется способностью больного принимать лекарства через рот (нарушения сознания, наличие неукротимой рвоты), а также переносимостью N-ацетилцистеина. Следует учитывать время от момента передозировки, так как начало действия перорального N-ацетилцистеина зависит от скорости абсорбции в кишечнике. При пероральном приеме больших доз N-ацетилцистеина могут возникать тошнота и кожные аллергические реакции. Внутривенный N-ацетилцистеин несколько дороже, однако дает более быстрый эффект и может сократить суммарное время лечения. НЭ при внутривенном введении больших доз N-ацетилцистеина наблюдаются несколько чаще, чем при пероральном приеме и могут быть тяжелее.

Заключение

N-ацетилцистеин является лекарственным препаратом с уникальными фармакологическими эффектами. Разная фармакокинетика пероральной, ингаляционной и парентеральной форм Флуимуцила дает возможность при необходимости комбинировать разные пути его введения для усиления и более быстрого достижения терапевтического эффекта. Доступность Флуимуцила в разных лекарственных формах позволяет применять его в различных клинических ситуациях: от экстренной помощи крайне тяжелым больным до планового многолетнего приема в амбулаторных условиях, подбирая для каждого больного оптимальный путь доставки с учетом клинических показаний, тяжести состояния, сопутствующих заболеваний, переносимости и индивидуальных предпочтений. ●

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru