

Применение Флуимуцила в респираторной медицине

С.Ю. Чикина

N-ацетилцистеин (N-АЦ) известен в клинической практике уже более 30 лет, и первоначально он применялся в качестве муколитического средства для лечения заболеваний органов дыхания.

В последнее десятилетие были выявлены **антиоксидантные свойства N-АЦ**, что значительно расширило спектр показаний к его использованию. Антиоксидантная активность N-АЦ связана с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина, и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов [1, 2]. Кроме того, служа предшественником глутатиона, N-АЦ обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами, усиливая активность глутатион-S-трансферазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе окислители–антиоксиданты [3].

Наиболее изученным препаратом N-АЦ является **Флуимуцил**, производимый фармацевтической компанией Zambon Group (Италия).

ОРВИ

При острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) наблюдается высокий уровень свободных радикалов в тканях организма, приводящий к нарушению противовирусной защиты и цитотоксическим эффектам, обуславливающим клиническую симптоматику ОРВИ [4, 5].

Эффективность N-АЦ при ОРВИ была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (ДСПКИ) [6], в котором участвовали 262 пациента без хронической

респираторной патологии (78% из них были старше 65 лет). N-АЦ назначался в дозе 1200 мг/сут перорально в течение 6 мес (с октября–ноября по апрель–май).

Авторы показали, что N-АЦ не влиял непосредственно на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижал частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшал выраженность как респираторных, так и общих симптомов (головная боль, миалгия, артралгия). Максимальная эффективность препарата наблюдалась в период наивысшей заболеваемости ОРВИ. При приеме N-АЦ заболевание протекало значительно легче и быстрее наступало выздоровление.

Такие результаты авторы объясняют антиоксидантной активностью N-АЦ и регулирующим воздействием на продукцию и высвобождение цитокинов [7]. Препарат при приеме указанной дозы в течение длительного времени хорошо переносился, частота нежелательных эффектов не отличалась достоверно от группы плацебо.

ХОБЛ

Основной причиной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) признано воздействие табачного дыма на дыхательную систему. Курение вызывает тяжелый оксидативный стресс в легких – вследствие как непосредственного воздействия табачного дыма (содержащего гидроксильный радикал, пероксид водорода, оксид азота и другие свободные радикалы), так и активации провоспалительных клеток. Помимо курения причиной оксидативного стресса в легких могут быть промышленная пыль (угольная, органическая и т.п.) и вредные газы. Оксидативный стресс вызывает множество биологических эффектов, включая клеточное повреждение, окисление и

нитрозирование белков, стимуляцию секреции слизи, дисбаланс в системе протеазы–антипротеазы за счет инактивации последних, экспрессию цитокинов, ремоделирование сосудистой стенки, усиление апоптоза [8].

Термин “ХОБЛ” стал использоваться с конца 1990-х годов. В более ранних исследованиях для обозначения этой патологии использовался диагноз “хронический бронхит” (ХБ), поэтому данные по этим заболеваниям приводятся вместе.

Влияние Флуимуцила на симптомы

Широкое применение Флуимуцила при ХОБЛ связано, в первую очередь, с его муколитическим эффектом. При лечении N-АЦ в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес у 80% из 1392 больных ХБ существенно снизилась вязкость мокроты, у 71% уменьшился кашель, у 74% улучшилось откашливание [9].

В систематическом обзоре [10] подтвержден хороший клинический эффект N-АЦ у больных ХБ разной степени тяжести. В обзор вошло 11 рандомизированных контролируемых исследований (n = 2011), выполненных в 1976–1994 годах у больных ХБ. Большинство пациентов (72–100%) составляли курильщики либо бывшие курильщики. Препарат назначался перорально в суточной дозе 400–600 мг на период от 4 до 32 нед. Отмечали значимое улучшение состояния на фоне приема N-АЦ 61,4% больных, в то время как в группе плацебо – 34,6%.

Влияние Флуимуцила на эндобронхиальную колонизацию бактерий

Повреждение реснитчатого эпителия и ухудшение мукоцилиарного клиренса – закономерное явление при ХБ любой этиологии, в том числе и у ку-

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии МЗ и СР РФ.

рильщиков без признаков бронхиальной обструкции [11]. Результатом этих процессов является персистирующая колонизация бактерий на слизистой оболочке бронхиального дерева и инфекционно-обусловленные обострения ХБ.

Среди больных с ХБ (как обструктивным, так и без бронхиальной обструкции) высокая степень колонизации бронхиального дерева наблюдалась достоверно реже у пациентов после длительного (более года) приема N-АЦ в дозе 400–600 мг/сут по сравнению с группой контроля [12]. По результатам регрессионного анализа N-АЦ оказался единственным независимым фактором, влияющим на интенсивность бактериальной обсемененности бронхиального дерева, причем эта связь была более выражена у пациентов с бронхиальной обструкцией. Авторы объясняют этот факт влиянием препарата на адгезию бактерий к слизистой оболочке ротоглотки, которая является резервуаром для эндобронхиальной инфекции. Возможно, это один из механизмов, благодаря которому N-АЦ уменьшает число и продолжительность обострений ХБ.

Влияние Флуимуцила на частоту обострений

N-АЦ при профилактическом назначении в осенне-зимний период снижает частоту обострений ХОБЛ, уменьшает их тяжесть и длительность.

В ДСПКИ, в котором участвовали 9 медицинских центров Европы, 116 пациентов с ХБ получали N-АЦ в дозе 600 мг/сут в течение 6 мес (с декабря по май) [13]. Отмечена тенденция к снижению длительности обострений ХБ и числа дней нетрудоспособности в группе N-АЦ, но статистической достоверности различия между группами не достигли.

В обзоре [10] показано, что среди получавших N-АЦ пациентов обострения ХБ развивались на 17,3% реже, чем в группе плацебо.

Проведен метаанализ 9 проспективных ДСПКИ ($n = 1025$), в которых пациентам с ХБ в холодное время года с профилактической целью назначал-

ся N-АЦ в дозе не менее 400 мг/сут на срок 6 мес [14]. Число обострений ХБ при этом уменьшилось на 37% по сравнению с больными, не получавшими превентивного лечения либо получавшими плацебо.

В сходный метаанализ, посвященный превентивному эффекту N-АЦ у больных ХБ, вошло 8 ДСПКИ ($n = 1408$), где N-АЦ назначали в течение 6 мес в дозе от 600 мг 3 раза в неделю до 400–600 мг/сут [15]. У больных, получавших N-АЦ, число обострений ХБ было на 23% меньше, чем в группе плацебо. У пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией этот эффект был меньше выражен.

В метаанализе 23 рандомизированных контролируемых исследований также продемонстрировано, что N-АЦ в суточной дозе 300–1200 мг/сут при назначении в холодный период на срок 3–6 мес значительно уменьшает число обострений ХБ [16]. Обострения ХБ, возникавшие на фоне превентивного приема препарата, были короче и требовали менее длительной антибактериальной терапии.

Уменьшение частоты обострений ХБ под влиянием N-АЦ ведет и к снижению числа госпитализаций, связанных с тяжелыми обострениями. При ретроспективном анализе ($n = 1219$) обнаружено, что риск повторных госпитализаций четко зависит от дозы N-АЦ, значительно снижаясь у пациентов, принимавших его в дозах >400 мг/сут [17].

В 2003 г. было закончено одно из самых крупных исследований, посвященных роли N-АЦ в лечении ХОБЛ, – многоцентровое ДСПКИ в параллельных группах **BRONCUS** [18]. В исследовании участвовали 523 пациента с ХОБЛ из 50 центров, которые в течение 3 лет получали 600 мг/сут N-АЦ либо плацебо наряду со стандартной терапией длительнодействующими β -агонистами, холинолитиками, ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). У больных ХОБЛ, не использовавших ИГКС, N-АЦ значительно снизил риск обострений заболевания, в том числе среднетяжелых и тяжелых обострений. Частота нежелательных

эффектов при приеме N-АЦ не превосходила их частоту в группе плацебо.

Таким образом, многочисленные исследования, выполненные с достаточно высоким уровнем доказательности, позитивно оценивают влияние длительного приема N-АЦ на течение ХОБЛ. Высказывается также предположение, что использование более высоких доз препарата усилит этот положительный эффект.

Влияние Флуимуцила на легочную функцию

В исследовании BRONCUS [18] среднегодовая скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не отличалась у пациентов, получавших N-АЦ или плацебо. Однако в группе N-АЦ значительно уменьшилась функциональная остаточная емкость (ФОЕ) – на 374 мл, тогда как в группе плацебо ФОЕ увеличилась на 8 мл. При регрессионном анализе подтверждено достоверное влияние N-АЦ на динамику ФОЕ. Кроме этого при приеме N-АЦ у больных с тяжелой стадией ХОБЛ в среднем на 36 мл в год возрастала жизненная емкость легких.

Это позволило сделать вывод, что N-АЦ уменьшает гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ. Этот результат является наиболее значимым, поскольку до сих пор такое свойство было описано только у бронхолитиков.

Влияние Флуимуцила на качество жизни

Участвовавшие в ДСПКИ [19] 153 пациента с ХБ легкого течения получали N-АЦ в дозе 1200 мг/сут либо плацебо в течение 22 нед, включая зимние месяцы. Положительная динамика качества жизни была более выраженной в группе, получавшей N-АЦ, причем этот показатель коррелировал с числом обострений и выраженностью одышки по визуально-аналоговой шкале.

В исследовании BRONCUS в числе других параметров также анализировали качество жизни больных ХОБЛ. Отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ у больных, получавших N-АЦ, хотя раз-

личия между группами не достигли статистической достоверности [18].

Влияние Флуимуцила на дыхательную мускулатуру

В мышцах здоровых людей при их сократительной активности увеличивается концентрация свободных радикалов, что способствует оксидативному стрессу в мышечной ткани и приводит к развитию мышечной усталости. У больных ХОБЛ мышечная усталость представляет большую проблему, и в основе этого феномена также лежит оксидативный стресс [20]. Это одно из системных проявлений ХОБЛ захватывает не только дыхательную, но и периферическую скелетную мускулатуру, и именно с ним во многом связано развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности.

У здоровых добровольцев показано, что N-АЦ нейтрализует оксидативные сдвиги, возникающие в мышечной ткани при интенсивной физической нагрузке, увеличивая выносливость скелетных мышц (в том числе и дыхательных) и время до развития мышечной усталости [21].

Протективное влияние N-АЦ на мышечную систему у больных ХОБЛ пока описано только в одной работе [22]. У 9 больных с тяжелой стадией ХОБЛ в стабильном состоянии создавали физическую нагрузку на мышцы нижних конечностей. N-АЦ назначался в дозе 1800 мг/сут перорально в течение 4 дней. Каждый пациент исследовался дважды: на фоне приема препарата и без него (с интервалом не менее 15 дней), являясь контролем для самого себя. Это помогало нивелировать индивидуальную вариабельность реакции на антиоксидант. После приема N-АЦ выносливость мышц возросла в среднем на 25%. При этом на фоне приема N-АЦ не происходило усиления одышки и чувства усталости в мышцах на фоне нагрузки, тогда как в контроле одышка усилилась на 26%, ощущение мышечной усталости – на 94%. Хотя исследование и выполнено на малом числе пациентов, эти данные позволяют говорить о возможном положительном влиянии N-АЦ на мышеч-

ную выносливость (в том числе и дыхательной мускулатуры) у больных ХОБЛ.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) – особая форма хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, имеющая гистологическую картину обычной интерстициальной пневмонии [23]. В патогенезе ИФА ведущая роль отводится дисбалансу в системе оксиданты–антиоксиданты со значительным снижением уровня глутатиона в респираторной системе [24].

N-АЦ, назначенный перорально в дозе 1800 мг/сут больным ИФА, достоверно повышал исходно низкий уровень глутатиона в бронхоальвеолярном смыве (БАС) [24]. При сравнении антиоксидантной эффективности различных доз N-АЦ (600, 1800 и 4800 мг) достоверное повышение уровня общего глутатиона в БАС было получено после внутривенного введения 1800 мг препарата, а дальнейшее увеличение дозы не привело к изменению этого результата. У здоровых добровольцев N-АЦ ни в одной из дозировок не изменял исходной концентрации глутатиона в БАС [25].

Кроме антиоксидантного эффекта, получена положительная динамика клинико-функционального статуса больных с ИФА (n = 20) на фоне длительной терапии высокими дозами N-АЦ. При добавлении к стандартной терапии N-АЦ в дозе 1800 мг/сут в течение 12 нед достоверно улучшилась диффузионная способность легких и в половине наблюдений уменьшилась одышка [26]. Интересно, что эти изменения наблюдались у больных, находившихся на лечении цитостатиками и системными глюкокортикостероидами, и не выявлялись у пациентов, не получавших во время исследования такой терапии. Среди нежелательных эффектов N-АЦ описаны диарея в 1 случае (5%), легкая тошнота, не потребовавшая отмены препарата, – в 4 (20%), усиление кашля – в 3 (17%). У 3 больных увеличилось количество

мокроты в период приема N-АЦ, но это могло быть следствием муколитической активности препарата.

К сожалению, все эти работы не были плацебоконтролируемыми, что явилось их недостатком.

В 2004 г. в 7 странах Европы закончено многоцентровое проспективное ДСПКИ IFGENIA, изучавшее эффект длительного (в течение 3 лет) приема перорального N-АЦ в высоких дозах (1800 мг/сут) у 151 больного ИФА на фоне стандартной терапии преднизолоном и азатиоприном. В этом крупномасштабном исследовании показано, что добавление N-АЦ к стандартной терапии через 12 мес лечения вызвало ряд положительных изменений. Зарегистрирована тенденция к уменьшению одышки на 17,1% (в группе плацебо – нарастание на 39%), клинико-функциональной и рентгенологической симптоматики на 1,5% (в группе плацебо – ухудшение на 10,1%), а также достоверное улучшение жизненной емкости легких и диффузионной способности легких [27]. За время наблюдения исследователи не отметили развития нежелательных эффектов высоких доз препарата.

Таким образом, длительная пероральная терапия N-АЦ в дозе 1800 мг/сут может рассматриваться как патогенетическое дополнение к иммуносупрессивной терапии при ИФА, усиливающее эффект лечения иммуносупрессорами и, возможно, улучшающее качество жизни больных.

Заключение

Флуимуцил (N-АЦ) представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Применение его вышло далеко за рамки первоначальных показаний, охватив кардиологию, нефрологию, интенсивную терапию, гепатологию, вирусологию. В пульмонологии также открываются новые перспективы применения Флуимуцила: для профилактики ОРВИ и обострений ХОБЛ, при ИФА и остром респираторном дистресс-синдроме. Большой интерес представляют данные об уменьшении гиперинфляции легких у больных с

тяжелыми стадиями ХОБЛ. Таким образом, резервы Флуимуцила далеко не исчерпаны, каждый год инициируются крупные исследования, направленные на выявление его новых эффектов и областей его использования.

Список литературы

1. Bonanomi L., Gazzaniga A. // Eur. J. Respir. Dis. 1980. V. 61. Suppl. III. P. 45.
2. De Flora S. et al. // J. Cell Biochem. 1995. V. 22. Suppl. P. 33.
3. De Flora S. et al. // Carcinogenesis (Lond.). 1984. V. 5. P. 505.
4. Rouse B.T., Horohov D.W. // Rev. Infect. Dis. 1986. V. 8. P. 850.
5. Maeda H., Akaike T. // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1991. V. 198. P. 721.
6. De Flora S. et al. // Eur. Respir. J. 1997. V. 10. P. 1535.
7. Peristeris P. et al. // Cell Immunol. 1992. V. 140. P. 390.
8. MacNee W. // Chest. 2000. V. 117. P. 303.
9. Tattersall A.B. et al. // J. Intern. Med. Res. 1983. V. 11. P. 279.
10. Stey C. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 253.
11. Watson J.H.L., Brinkman G.L. // Amer. Res. Respir. Dis. 1964. V. 90. № 6. P. 851.
12. Riise G.C. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. P. 94.
13. Rasmussen J.B., Glennow C. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. P. 351.
14. Grandjean E.M. et al. // Pharmacol. Res. 2000. V. 42. № 1. P. 39.
15. Grandjean E.M. et al. // Clin. Ther. 2000. V. 22. № 2. P. 209.
16. Poole P.J., Black P.N. // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1.
17. Gerrits C.M.J.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 795.
18. Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. № 9470. P. 1552.
19. Hansen N.C. et al. // Respir. Med. 1994. V. 88. № 7. P. 531.
20. Bernard S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 629.
21. Reid M.B. et al. // J. Clin. Invest. 1994. V. 94. P. 2468.
22. Koechlin C. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 169. P. 1022.
23. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 646.
24. Behr J. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 906.
25. Meyer A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. V. 152. № 3. P. 1055.
26. Behr J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. P. 1897.
27. Demedts M. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 668.

Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова. 200 с.

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 272 с.

В новом клиническом руководстве по диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых и атопического дерматита подробно освещены вопросы эпидемиологии, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и атопического дерматита, диагностики и лечения профессиональной и аспириновой астмы, астмы у беременных, а также проблемы ночной астмы, тяжелого обострения бронхиальной астмы, респираторной поддержки при астматическом статусе, влияния гастроэзофагеального рефлюкса и физической нагрузки на бронхоконстрикцию.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. 168 с.

В предлагаемой новой книге подробно освещены вопросы определения, классификации, диагностики, патогенеза, функциональной и дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Рассмотрены проблемы медикаментозного лечения ХОБЛ при стабильном течении болезни и при обострениях, а также кислородотерапия, респираторная поддержка и хирургическое лечение ХОБЛ.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru