

Высокие дозы Флуимуцила при обострении ХОБЛ*

Н.А. Вознесенский

Бактериальные и вирусные инфекции при обострении **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** вызывают активацию провоспалительных клеток – нейтрофилов и макрофагов в слизистой оболочке бронхов. Выделяемые этими клетками эластаза и миелопероксидаза приводят к образованию активных форм кислорода, усиливающих воспаление и ингибирующих α_1 -антитрипсин. Роль активных форм кислорода в патогенезе ХОБЛ подтверждена многими исследованиями, в том числе данными о значительном повышении уровня пероксида водорода в выдыхаемом воздухе при обострении ХОБЛ. Это позволяет предположить, что применение при обострении ХОБЛ лекарств, обладающих антиоксидантной активностью, может уменьшить воспаление в дыхательных путях и привести к клиническому улучшению.

Флуимуцил (N-ацетилцистеин, N-АЦ) применяется при ХОБЛ в качестве муколитического средства. В ряде исследований была продемонстрирована способность Флуимуцила уменьшать частоту и продолжительность обострений хронического бронхита, а также замедлять снижение легочной функции при тяжелой ХОБЛ. Подобное действие может быть связано не столько с муколитическим эффектом, сколько с антиоксидантной и противовоспалительной активностью Флуимуцила. В исследованиях *in vitro* было показано, что N-ацетилцистеин тормозит хемотаксис нейтрофилов, секрецию **интерлейкина-8 (ИЛ-8)** и других провоспалительных медиаторов – например, ядерного фактора транскрипции κB , с которым прямо коррелирует про-

дукция **C-реактивного белка (СРБ)**. Уровень СРБ повышается при обострении ХОБЛ и значительно снижается при лечении, что может использоваться для контроля эффективности терапии. Концентрация ИЛ-8 также увеличивается при обострении ХОБЛ.

Эти данные послужили обоснованием для проведенного в Италии R. Zuin et al. **исследования эффективности высоких доз (1200 мг/сут) Флуимуцила (N-ацетилцистеина) при обострении ХОБЛ**, результаты которого представлены в настоящей публикации. Противовоспалительный эффект Флуимуцила оценивался по влиянию на уровни СРБ и ИЛ-8, а также изучались клинические характеристики и переносимость такого лечения.

Дизайн исследования

В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование с двойной маской было включено 123 амбулаторных пациента с обострением ХОБЛ.

Критериями включения служили:

- подтвержденный диагноз ХОБЛ;
- не менее двух обострений ХОБЛ за последние 2 года;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_{10}) после приема бронходилататора 40–70% от должного;
- наличие обострения ХОБЛ (усиление/появление хотя бы одного из симптомов – одышки, кашля, мокроты, лихорадки).

Серьезные сопутствующие заболевания или недостаточность α_1 -антитрипсина были критериями исключения.

Пациенты были рандомизированы на три равные группы, в которых проводилось лечение:

- Флуимуцил (N-ацетилцистеин) 1200 мг/сут (2 таблетки по 600 мг 1 раз в сутки);

- Флуимуцил (N-ацетилцистеин) 600 мг/сут (1 таблетка Флуимуцила 600 мг и 1 таблетка плацебо 1 раз в сутки);
- плацебо (2 таблетки 1 раз в сутки).

Пациенты получали также обычные препараты для лечения ХОБЛ (ингаляционные глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты, антихолинергические препараты, теофиллины), однако был запрещен прием системных глюкокортикостероидов, мукоактивных и противокашлевых препаратов. После первого визита больные посещали клинику еще дважды – через 5 и 10 дней лечения.

Основной конечной точкой был противовоспалительный эффект – нормализация уровня СРБ в плазме ($<0,05$ мг/л). Вторичными конечными точками служили плазменная концентрация ИЛ-8 и показатели клинической эффективности: ОФВ_{10} до и после ингаляции 200 мкг сальбутамола, интенсивность и частота кашля, легкость экспекторации мокроты, аускультативные данные. В дневниках пациенты ежедневно отмечали выраженность субъективных симптомов в баллах от 0 до 3, причем 0 соответствовал отсутствию симптома (или минимальной выраженности нарушений), а 3 балла – максимальной выраженности нарушений. Так же оценивалась аускультативная картина.

Нежелательные эффекты выявляли при опросе и физикальном обследовании, а также по изменениям анализов крови (клинического и биохимического) и мочи.

Результаты исследования

Исходно группы значительно не различались по возрасту пациентов, соотношению полов, статусу курения, продолжительности заболевания, числу обострений ХОБЛ за последние 2 года, ОФВ_{10} и индексу Тиффно. Группы также

* Подготовлено по: Zuin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Drug Invest. 2005. V. 25. № 6. P. 401.

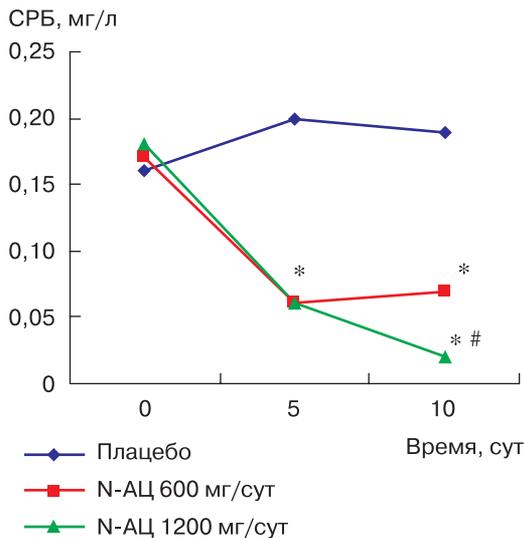


Рис. 1. Динамика сывороточной концентрации СРБ в группах. * – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем и с группой плацебо, $p < 0,001$; # – различия достоверны по сравнению с группой N-АЦ 600 мг/сут, $p < 0,002$.

достоверно не отличались по использованию во время данного обострения ингаляционных глюкокортикостероидов (их получали 15% больных), антибиотиков и бронходилататоров.

Уровень СРБ в плазме исходно был повышен ($\geq 0,05$ мг/л) у 81 (66,4%) пациентов. Из числа этих больных нормализация уровня СРБ в плазме была достигнута:

в группе Флуимуцила 1200 мг/сут – у 27 (90%);

в группе Флуимуцила 600 мг/сут – у 13 (52%);

в группе плацебо – у 5 (19%).

По доле больных, у которых нормализовался уровень СРБ, обе группы Флуимуцила достоверно превосходили группу плацебо, а группа Флуимуцила 1200 мг/сут достоверно превосходила группу Флуимуцила 600 мг/сут.

Эти данные подтверждали и динамика средней концентрации СРБ при анализе у всех включенных в исследование больных (рис. 1). Через 5 и 10 дней лечения она достоверно снизилась в

обеих группах, получавших Флуимуцил, а в группе плацебо даже несколько повысилась. Через 10 дней лечения снижение концентрации СРБ в группе Флуимуцила 1200 мг/сут было еще более выраженным, чем в группе Флуимуцила 600 мг/сут.

Уровень ИЛ-8 в сыворотке достоверно уменьшился по сравнению с исходным через 10 дней приема Флуи-

муцила в дозе 1200 мг/сут (рис. 2). В группе Флуимуцила 600 мг/сут значимых изменений этого показателя не произошло, а в группе плацебо уровень ИЛ-8 достоверно увеличился.

Динамика **ОФВ₁** за время лечения была небольшой. Тем не менее прирост ОФВ₁ через 10 дней оказался статистически достоверным в обеих группах, получавших Флуимуцил, а при приеме Флуимуцила в дозе 1200 мг/сут изменения достигли степени достоверности уже через 5 дней. В группе плацебо значимых сдвигов ОФВ₁ не произошло.

Частота улучшения **клинических симптомов** (кашля, экспекторации, аускультативной картины) была достоверно больше у пациентов, принимавших Флуимуцил, по сравнению с группой плацебо (рис. 3).

Через 10 дней лечения доля больных, у которых уменьшилась **частота и интенсивность кашля**, была достоверно больше в группе Флуимуцила 1200 мг/сут по сравнению с группой плацебо ($p \leq 0,005$), а такая же тенденция в пользу Флуимуцила 600 мг/сут не достигла степени достоверности.

Процент пациентов, отметивших **облегчение экспекторации мокроты**, был значимо выше при лечении

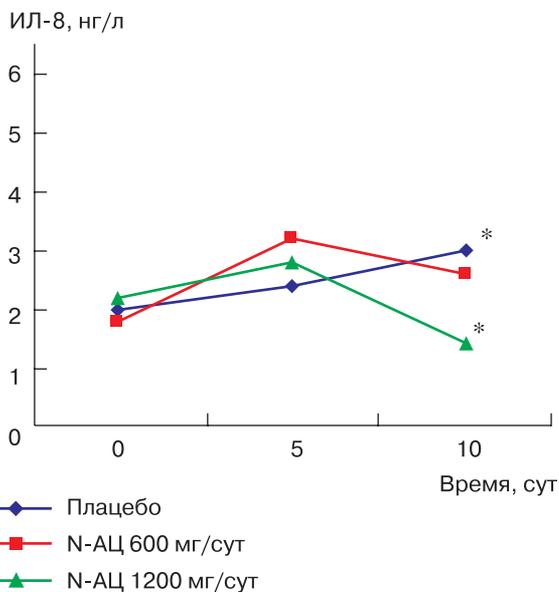


Рис. 2. Динамика сывороточной концентрации ИЛ-8 в группах. * – различия достоверны по сравнению с исходным уровнем, $p < 0,001$.

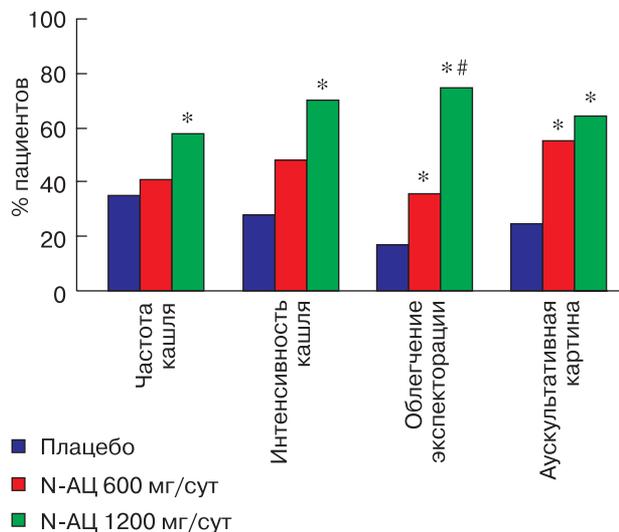


Рис. 3. Доля пациентов в группах, у которых произошло улучшение клинических симптомов. * – различия достоверны по сравнению с группой плацебо, $p < 0,05$; # – различия достоверны по сравнению с группой N-АЦ 600 мг/сут, $p < 0,05$.

Флуимуцилом в обеих дозах ($p < 0,05$), чем при приеме плацебо. При этом доза Флуимуцила 1200 мг/сут обеспечивала более выраженный мукокинетический эффект, чем доза 600 мг/сут ($p \leq 0,05$).

Аускультативная картина в легких улучшилась у большего числа пациентов в обеих группах, получавших Флуимуцил, чем в группе плацебо ($p \leq 0,05$).

Нежелательные эффекты наблюдались у 1 пациента из группы Флуимуцила 1200 мг/сут. Легкая боль в эпигастрии была расценена как возможно связанная с лечением и исчезла после его прекращения. Нежелательные эффекты отмечены также у 2 больных из группы плацебо, причем в одном случае потребовалось прекратить лечение. Значимых изменений в анализах крови и мочи на фоне терапии не произошло.

Обсуждение

Результаты исследования R. Zuin et al. продемонстрировали, что у больных с обострением ХОБЛ Флуимуцил оказывает противовоспалительное действие, которое выражается в снижении уровней в плазме маркеров воспаления – СРБ (обе дозы Флуимуцила) и ИЛ-8 (только доза 1200 мг/сут). Обе

изучавшиеся дозы Флуимуцила превосходили плацебо по положительному влиянию на функциональные показатели и клинические симптомы. При этом доза Флуимуцила 1200 мг/сут была более эффективной, чем стандартная доза 600 мг/сут, в отношении облегчения экспекторации и снижения концентрации в сыворотке маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-8). Лечение обеими дозами Флуимуцила хорошо переносилось, что подтверждается и положительной оценкой, которую дали препарату более 95% пациентов, принимавших препарат.

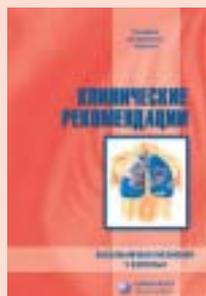
Авторы показали, что противовоспалительный эффект Флуимуцила при обострении ХОБЛ является дозозависимым и ассоциирован с клиническим улучшением в виде уменьшения кашля, облегчения экспекторации мокроты и прироста функциональных показателей. Результаты исследования не позволяют с уверенностью судить, служит ли снижение уровней СРБ и ИЛ-8 выражением прямого противовоспалительного и антиоксидантного действия Флуимуцила, или же оно обусловлено улучшением мукоцилиарного транспорта (облегчение экспекторации также было дозозависимым). R. Zuin et al. полагают, что в первом случае эффект был бы более вы-

раженным в начале лечения (до 5 сут), но в эти сроки оценка не проводилась. Для уточнения тонких механизмов действия Флуимуцила требуются дополнительные исследования.

При клиническом изучении эффектов какого-либо препарата у больных с обострением ХОБЛ обычно невозможно исключить действие других лекарств, которые нельзя отменить. Однако в рассматриваемой работе между группами не было достоверных различий по частоте применения антибиотиков, бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов (эти противовоспалительные препараты принимали только 15% пациентов). Поэтому обнаруженные различия между группами в динамике клинико-лабораторных показателей можно связать именно с действием Флуимуцила.

Таким образом, использование высокой дозы Флуимуцила (1200 мг/сут) позволяет улучшить клинические результаты лечения у пациентов с обострением ХОБЛ, что сопровождается снижением уровней воспалительных маркеров в плазме. Дальнейшие исследования, вероятно, смогут углубить наши представления о противовоспалительном и антиоксидантном действии Флуимуцила (N-ацетилцистеина) при ХОБЛ. ●

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. 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.