

Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии

👁 Н.А. Семаш¹, И.Е. Тюрин², А.С. Белевский³, Н.И. Вязьменова⁴

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН

² Кафедра лучевой диагностики и медицинской физики
Российской медицинской академии последипломного образования

³ Кафедра пульмонологии Факультета усовершенствования врачей Российского
национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Городская поликлиника № 39 Департамента здравоохранения г. Москвы

Антиоксидантная терапия применяется при различных заболеваниях респираторной системы. В данной статье приведены результаты исследования по применению высоких доз N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: антиоксидантная терапия, внебольничная пневмония.

Попытки лечения заболеваний респираторной системы с помощью антиоксидантных препаратов предпринимаются уже более тридцати лет. Основным препаратом, эффективность которого изучают как при острых, так и при хронических заболеваниях, является N-ацетилцистеин. Последние крупнейшие исследования свидетельствуют об эффективности длительной терапии N-ацетилцистеином у пациентов с **хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)** и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. В исследовании BRONCUS (2003) отмечено, что на фоне приема N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут в течение 3 лет у пациентов с ХОБЛ уменьшалась гиперинфляция легких, снижалась частота и тяжесть обострений, что сопровождалось сокращением числа госпитализаций и длительности антибактериальной терапии. В исследовании IFIGENIA с применением высоких доз N-ацетилцистеина (1800 мг/сут в течение 1 года) в сочетании со стандартной терапией при лечении

идиопатического фиброзирующего альвеолита выявлено улучшение клинико-функциональных и рентгенологических показателей: снижение жизненной емкости легких замедлилось на 8% и диффузионной способности легких — на 14–24%.

Опыт применения антиоксидантов при пневмонии минимален. В своей работе А.Л. Аляви и Г.А. Курбанова (2007) проанализировали состояние обмена оксида азота (NO) при включении N-ацетилцистеина в комплексную терапию пациентов с внебольничной пневмонией. В работу были включены 35 пациентов, половина из которых получала N-ацетилцистеин в стандартной дозе 600 мг/сут. У всех пациентов в активную фазу заболевания в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха регистрировалось увеличение уровня NO, пероксинитрита, активности нитратредуктазы на фоне выраженного угнетения фермента НАДФН-диафоразы. В группе, получавшей N-ацетилцистеин, к 10-му дню лечения вышеуказанные показатели нормализовались, в то время как у других пациентов их уровень снизился, но не достиг показателей

Контактная информация: Семаш Наталья Александровна, s_natali@pochta.ru

здоровых лиц. Это позволило исследователям сделать вывод, что включение N-ацетилцистеина повышает эффективность комплексного лечения пациентов с внебольничной пневмонией. В данном исследовании препарат назначали в стандартной дозе, тогда как в большинстве других исследований, в которых изучались антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина, применяли высокие дозы (1200 мг/сут и более).

Следует отметить, что при **остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС)** доза N-ацетилцистеина составляла 70–150 мг/кг/сут. К примеру, в 2010 г. в исследовании под руководством С.Н. Авдеева и А.Г. Чучалина пациентам с ОРДС на фоне вирусной пневмонии N-ацетилцистеин вводился в дозе 70 мг/кг/сут в течение 7 дней. Хотя различий по летальности получено не было, отмечена тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и в стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации (через 1 сут $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 253 ± 29 и 178 ± 24 мм рт. ст., $p = 0,05$), увеличения сердечного индекса (от $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м², $p = 0,034$) и ударного объема левого желудочка (от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл, $p = 0,041$). Также отмечалась тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности (23,1 и 64,3%, $p = 0,077$).

Несомненно, что пневмония характеризуется не столь высоким уровнем окислительного стресса, как ОРДС, однако острый воспалительный процесс всё же отличается от хронического воспаления при ХОБЛ и требует активного краткосрочного вмешательства с целью нормализации баланса в системе оксиданты–антиоксиданты. В связи с этим для своего исследования мы выбрали дозу N-ацетилцистеина 40 мг/кг/сут. Пациенты получали препарат в течение 7 дней.

В настоящем исследовании проанализированы влияние N-ацетилцистеина в высоких дозах на течение внебольничной пневмонии средней тяжести, сроки клинического и рентгенологического выздоровления, острофазовые показатели.

Материал и методы

В период с 2009 по 2012 г. в исследование было включено 64 больных, наблюдавшихся в стационаре с диагнозом внебольничная пневмония средней тяжести. Длительность проспективного открытого сравнительного исследования составила 28 дней (4 нед). Пациенты были разделены на две группы:

- 1-я группа (контрольная, $n = 32$) получала стандартную антибактериальную терапию (цефалоспорины III поколения + макролиды);

- 2-я группа (основная, $n = 32$) дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получала N-ацетилцистеин (Флуимуцил, Zambon, Италия) в дозе 40 мг/кг/сут внутривенно капельно в течение 7 дней.

Обследование включало сбор анамнеза, осмотр, оценку клинических симптомов, пульсоксиметрию, клинический анализ крови (лейкоциты, **скорость оседания эритроцитов (СОЭ)**) и **С-реактивный белок (СРБ)** на 1-й, 3-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни наблюдения. С-реактивный белок определялся с помощью прямого латексного теста. Рентгенологическая картина оценивалась методом мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом томографе на 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни наблюдения с дальнейшим обсчетом с помощью программы Volume. Окончательная оценка динамики рентгенологической картины проводилась на 28-й день наблюдения.

Критерии включения: рентгенологически подтвержденный диагноз внебольничной пневмонии, возраст 20–60 лет, отсутст-

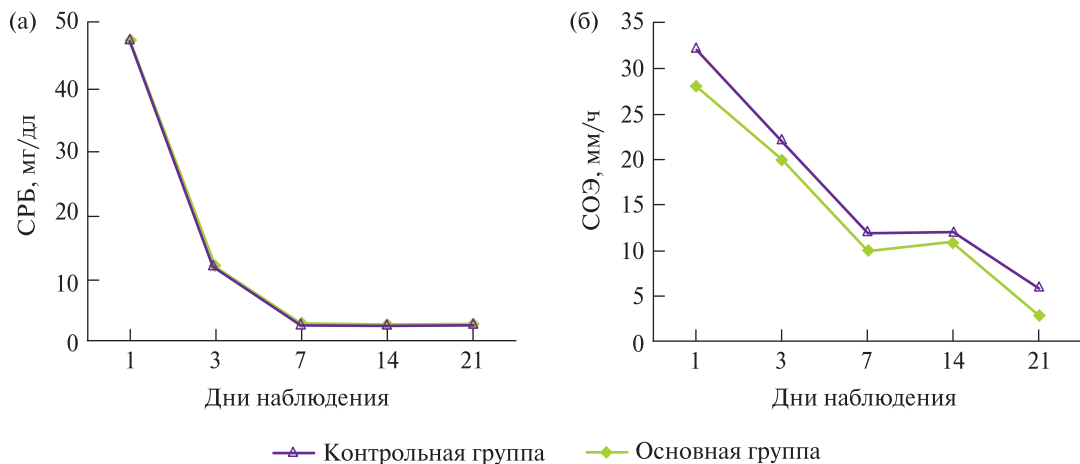


Рис. 1. Динамика острофазовых показателей: а – СРБ, б – СОЭ.

вие антибактериальной терапии до установления диагноза. Критерии исключения: антибактериальная терапия до начала исследования, тяжелое течение пневмонии (IV–V классы по шкале Fine), сопутствующие заболевания органов дыхания (рак, туберкулез, пороки развития легких, тромбоэмболия легочной артерии), злокачественные новообразования любой локализации, прием системных глюкокортикостероидов, неэффективность стартовой антибактериальной терапии, замена ее на препараты других групп (в том числе респираторные фторхинолоны).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 6.0. Все численные данные представлены как медианы, 25–75-й процентиль при ненормальном распределении и средние (стандартное отклонение) при нормальном распределении.

Результаты и обсуждение

Контрольная и основная группы включали одинаковое число пациентов ($n = 32$) со среднетяжелой пневмонией, госпитализированных в стационар в среднем на 5-е сутки от начала заболевания. Отбор пациентов для участия в исследовании проводился с учетом критериев включения и исключе-

ния. Обе группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным показателям (табл. 1).

В обеих группах отмечалось повышение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ) в дебюте болезни с последующей постепенной нормализацией СРБ и СОЭ на 7-е сутки антибактериальной терапии. На рис. 1 представлена динамика острофазовых показателей. Такая динамика типична для несложного течения пневмонии.

Рентгенологическая динамика также была однотипна – объем инфильтрации постепенно снижался в обеих группах.

Таблица 1. Исходные показатели пациентов ($p > 0,05$)

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	32	32
Пол, м/ж	24/8	22/10
Возраст, годы	38 (10)	39 (10)
Курение, % пациентов	34	44
Температура, °C	38,3 (0,66)	38,7 (0,84)
Лейкоциты крови, клеток/мм ³	8,9 (3)	8,7 (3)
СОЭ, мм/ч	28, 12–40	32, 22–39
СРБ, мг/дл	48, 24–96	48, 24–96
Объем инфильтрации, см ³	112,9 87,4–154,2	114,81 98,5–241,2

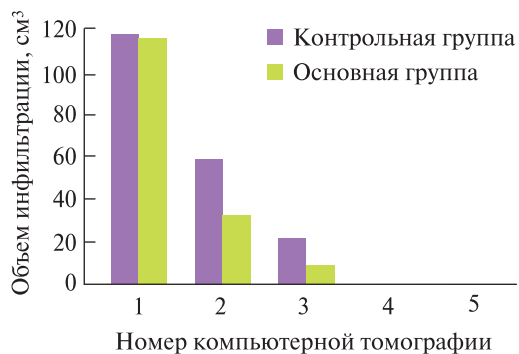


Рис. 2. Динамика инфильтрации легочной ткани.

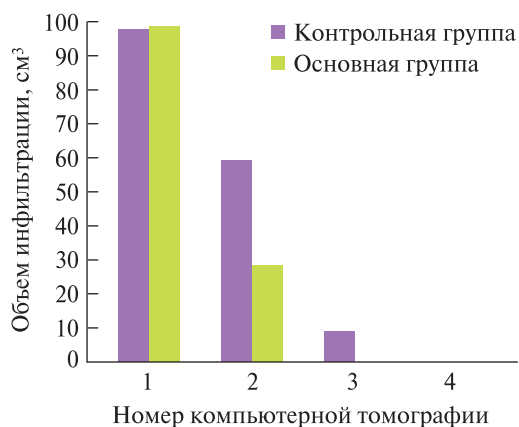


Рис. 3. Динамика объема инфильтрации легочной ткани у курящих пациентов.

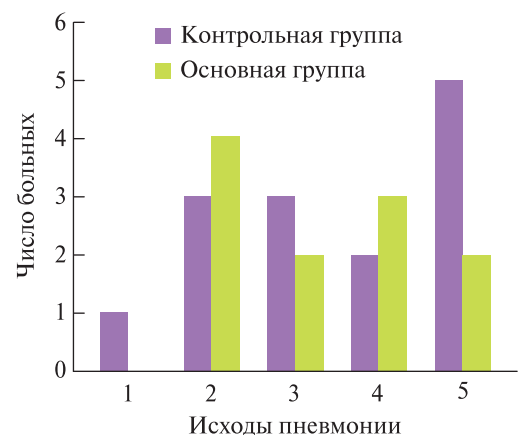


Рис. 4. Результаты лечения пневмонии у курящих пациентов. Исходы: 1 – выздоровление на 7-й день, 2 – на 14-й день, 3 – на 21-й день, 4 – на 28-й день, 5 – пневмофиброз.

На рис. 2 представлена динамика объема инфильтрации легочной ткани за 4 нед наблюдения.

Темпы снижения объема инфильтрации были статистически выше в основной группе. В табл. 2 представлена динамика объема инфильтрации (в см³) с указанием р-критерия.

При анализе исходов пневмонии в обеих группах медиана выздоровления составила 21 сут. Однако на 28-й день наблюдения довольно большой процент пациентов имел остаточные изменения в легких с тенденцией к формированию пневмофиброза по данным компьютерной томографии: 22% (7 пациентов) в контрольной группе и 16% (5 пациентов) в основной группе ($p = 0,5$). Вероятность пневмофиброза в контрольной группе была в 1,4 раза выше, чем в группе пациентов, получавших Флуимуцил.

С учетом антиоксидантных свойств N-ацетилцистеина и отмечавшегося ранее

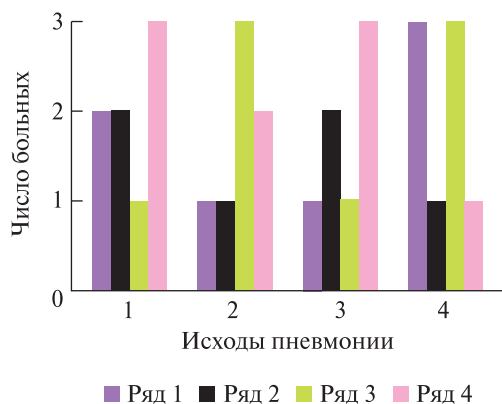


Рис. 5. Взаимосвязь исходов пневмонии и отдельных факторов риска у курящих пациентов. Ряд 1 – пациенты контрольной группы, индекс курения ≥ 10 пачек-лет; ряд 2 – пациенты основной группы, индекс курения ≥ 10 пачек-лет; ряд 3 – пациенты контрольной группы, антибактериальная терапия позднее 3-х суток; ряд 4 – пациенты основной группы, антибактериальная терапия позднее 3-х суток. Исходы пневмонии: 1 – на 14-е сутки, 2 – на 21-е сутки, 3 – на 28-е сутки, 4 – остаточные изменения на 28-е сутки.

положительного эффекта у пациентов с ХОБЛ интересно проследить взаимосвязь между применением Флуимуцила и течением пневмонии у курящих пациентов. В нашем исследовании курильщики составили 44% (14/32) в контрольной группе и 34% (11/32) в основной группе. В табл. 3 представлены исходные показатели курящих пациентов. Из таблицы хорошо видно, что обе группы не только имеют сходные возрастные данные, стаж курения, но и статистически не отличаются по объему инфильтрации легочной ткани.

При анализе динамики уровня СРБ установлена статистически значимая разница на 3-й день наблюдения ($p = 0,027$). В табл. 4 представлены показатели СРБ с указанием p -критерия. Также установлено различие в динамике объема инфильтрации легочной ткани в зависимости от того, получали курящие пациенты антиоксидантную терапию или нет (табл. 5).

На рис. 3 представлена динамика объема инфильтрации легочной ткани у курящих пациентов. Что касается сроков выздоровления, то у курящих пациентов в контрольной группе на 28-й день наблюдения затяжное течение отмечалось у 36% (5/14), а в основной группе у 18% (2/11). На рис. 4 представлены исходы пневмонии у курящих пациентов. Таким образом, у курящих пациентов Флуимуцил улучшал течение пневмонии, а также уменьшал вероятность пневмофиброза в 2 раза.

На рис. 5 приведены результаты лечения пневмонии у курящих пациентов с большим стажем курения (индекс курения ≥ 10 пачек-лет) и у пациентов с началом антибактериальной терапии позднее 3-х суток от дебюта заболевания. У пациентов с индексом курения ≥ 10 пачек-лет вероятность пневмофиброза в контрольной группе была в 2,6 раза выше по сравнению с основной группой, а в случае поздней антибактериальной терапии — в 3 раза выше. Таким образом, при наличии большого ста-

Таблица 2. Медиана объема инфильтрации легочной ткани в динамике

Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
1-й день	112,9 см ³	114,8 см ³	0,660
7-й день	29,0 см ³	56,1 см ³	0,026
14-й день	6,7 см ³	19,3 см ³	0,052

Таблица 3. Исходные показатели курящих пациентов ($p > 0,05$)

Параметры	Основная группа	Контрольная группа
Число пациентов	11	14
Пол, м/ж	10/1	11/3
Возраст, годы	33; 27–43	35; 29–47
Индекс курения, пачек-лет	10; 6–20	10; 5–12
Температура, °C	38,5; 38–38,9	38,6; 38–39,0
Лейкоциты крови, клеток/мм ³	8,2; 7,6–8,9	10,3; 5,7–14,0
СОЭ, мм/ч	18; 11–27	32; 12–38
СРБ, мг/дл	24; 12–48	48; 24–192
Объем инфильтрации, см ³	96,3; 90,7–120,6	96,1; 59,5–219,4

Таблица 4. Медиана СРБ у курящих пациентов в динамике

Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
1-й день	24 мг/дл	48 мг/дл	0,160
3-й день	0	12 мг/дл	0,027
7-й день	0	0	0,530

Таблица 5. Медиана объема инфильтрации легочной ткани в динамике

Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	p
1-й день	96,3 см ³	96,1 см ³	0,600
7-й день	26,2 см ³	56,9 см ³	0,100
14-й день	0	6,7 см ³	0,053
21-й день	0	0	

жа курения и позднего начала антибактериальной терапии Флуимуцил оказывает максимальный положительный эффект,

уменьшая вероятность затяжного течения пневмонии.

Данные эффекты можно объяснить следующим образом: табачный дым вызывает каскад реакций с образованием большого количества перекисей и свободных радикалов, оказывающих повреждающее воздействие на клетки тканей; повышается воспалительная активность альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Антиоксидантные свойства Флуимуцила заключаются не только в синтезе глутатиона и прямом связывании тиольных групп препарата с электрофильными группами свободных радикалов, но и в уменьшении выработки свободных радикалов альвеолярными макрофагами. Таким образом, при курении преобладают окислительные процессы и антиоксидантная система истощается. Включение в терапию антиоксиданта Флуимуцила способствует уменьшению воспалительного процесса, что благоприятно для лечения пневмонии.

Выводы

1. N-ацетилцистеин не оказывал влияния на темпы снижения и время нормализации острофазовых показателей в основной группе.

2. У курящих пациентов N-ацетилцистеин способствовал более ранней нормализации СРБ (к 3-м суткам наблюдения) по сравнению с контрольной группой.

3. У курящих пациентов при терапии N-ацетилцистеином регресс инфильтративных изменений в легких происходил в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой.

4. У курящих пациентов N-ацетилцистеин улучшал течение пневмонии, а также уменьшал вероятность пневмофиброза в 2 раза. При этом у пациентов с индексом курения ≥ 10 пачек-лет вероятность пневмофиброза в контрольной группе была в 2,6 раза выше по сравнению с основной группой, а в случае поздней антибактериальной терапии — в 3 раза выше.

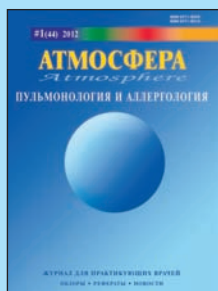
*С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться на нашем сайте
www.atmosphere-ph.ru*

High-Dose N-Acetylcysteine in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia

N.A. Syomash, I.E. Turin, A.S. Belevsky, and N.I. Vyazmenova

Antioxidant therapy is used for the treatment of different respiratory diseases. The article deals with the study aimed to treat community-acquired pneumonia with high-dose N-acetylcysteine.

Key words: antioxidant therapy, community-acquired pneumonia.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

Подписной индекс 81166.