

*Т.Е.Гембицкая, Л.А.Желенина, М.Е.Фаустова, Т.П.Сесь, Е.К.Доценко, А.В.Орлов*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ (ФЛУИМУЦИЛ, "ZAMBON GROUP") БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П.Павлова

EFFICACY OF N-ACETYLCYSTEINE (FLIUMUCIL, ZAMBON GROUP) FOR TREATMENT  
OF BRONCHOOBSTRUCTIVE SYNDROME IN CYSTIC FIBROSIS

*T.E.Gembitskaya, L.A.Zhelenina, M.E.Faustova, T.P.Ses, E.K.Dotsenko, A.V.Orlov*

### Summary

This article demonstrates high clinical efficacy of long-term treatment of bronchial obstructive syndrome in cystic fibrosis (CF) patients with N-acetylcysteine (Fluimucil, Zambon Group). Lung function parameters, oxygen saturation, sputum viscosity, biochemical parameters of inflammation activity in sputum (elastase, sialic acid and  $\alpha_1$ -antitripsin concentrations) were evaluated. Oral Fliumucil was combined with inhaled N-acetyl-L-cysteine. The therapy resulted in reduction of the sputum viscosity, recovering of the mucociliary clearance, improvement in the lung function, antiinflammatory and antioxidative effects of Fliumucil. This allows to recommend the drug for the long-term basic therapy of bronchoobstructive syndrome in CF patients.

### Резюме

В статье показана высокая эффективность длительной терапии N-ацетилцистеином (флуимуцил, "Zambon Group") при лечении бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом. Оценивались функциональное состояние легких, сатурация кислорода, вязкоэластические свойства мокроты; биохимические показатели активности воспалительного процесса в бронхиальном секрете (концентрация эластазы, сиаловых кислот,  $\alpha_1$ -антитрипсина). Прием флуимуцила внутрь сочетали с назначением ингаляций N-ацетил-L-цистеина. Показана нормализация вязкоэластических свойств мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса, улучшение дыхательной функции, противовоспалительное и антиоксидантное действие флуимуцила, что позволяет рекомендовать препарат для длительной базисной терапии бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом.

Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких является достаточно трудной задачей. Отметим, что в последней редакции программы GOLD (*Global initiative for chronic obstructive lung disease*) специально отмечается целесообразность применения муколитических препаратов, нормализующих мукоцилиарный клиренс. Одним из заболеваний, где синдром бронхиальной обструкции формируется рано и определяется как генетическими факторами, ассоциированными с изменениями реологических свойств мокроты, так и крайне агрессивными бактериальными агентами, вызывающими хроническое воспаление и требует проведения постоянной базисной муколитической терапии, является муковисцидоз. Последнее делает это заболевание очень удобной моделью для изучения эффективности действия муколитических и мукоурегулирующих препаратов.

Муковисцидоз — одно из наиболее частых генетических заболеваний человека, передающееся ауто-сомно-рецессивным путем и характеризующееся по-

лиорганном поражением, при котором в первую очередь страдают органы и системы, в которых максимально представлены экзокринные железы, в частности респираторный и желудочно-кишечный тракты. Генетически детерминированная экзокринопатия приводит к синтезу вязких секретов в желудочно-кишечном и респираторном трактах. Вязкий бронхиальный секрет резко нарушает нормальное функционирование мукоцилиарного клиренса и приводит к раннему инфицированию бронхиального содержимого, что обуславливает обструктивные нарушения у больных муковисцидозом. В комплексе лечебных воздействий у этих больных восстановление нормального бронхиального дренажа занимает главное место. Терапевтические мероприятия при лечении больных муковисцидозом в первую очередь направлены на улучшение реологических свойств мокроты, ликвидацию бронхоконстрикции и воспалительного отека бронхов, что в конечном итоге должно привести к восстановлению дренажной функции бронхов (улучшение функции мукоцилиарного и кашлевого клиренса).

В лечении бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе традиционно применяется муколитическая терапия [7]. Распространенным и эффективным муколитическим средством является флуимуцил. Основным действующим началом лекарственного средства является N-ацетиловый дериват L-цистеина (NAC) натуральной аминокислоты, к достоинствам которого относятся отсутствие опасности повреждения живых тканей, а также противомикробная и антиоксидантная активность. Влияние флуимуцила на трахеобронхиальный секрет заключается в стимуляции синтеза секрета бокаловидными клетками и его муколитическим воздействием на слизь, выражающимся в разрыве дисульфидных связей мукополисахаридов мокроты, что уменьшает ее вязкость [4].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения N-ацетилцистеином (флуимуцил, "Zambon Group") хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом.

### Материалы и методы

В клиническое исследование были включены больные муковисцидозом, наблюдавшиеся в НИИ пульмонологии СПбГМУ с 1998 по 2001 г. Диагноз ставили на основании клинических и лабораторных данных: хроническая респираторная патология в сочетании с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и высокий уровень хлоридов пота (в среднем  $84,3 \pm 6,7$  ммоль/л). Основную группу составили 36 больных со смешанной формой муковисцидоза, чей возраст на момент исследования равнялся 12–18 годам ( $14,6 \pm 0,9$  года). Легкое течение было у 4 (11,1%) больных, среднетяжелое наблюдалось у 25 (69,4%), тяжелое — у 7 (19,5%).

Исследование функционального состояния легких (ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>) проводили на спирографе "Master Screen" ("E. Jaeger").

Сатурация кислорода (SatO<sub>2</sub>) определялась с помощью пульсоксиметра фирмы "Nonin 8500 M" (США).

Для объективизации динамики вязкоэластических свойств мокроты проводили исследование времени релаксации нити мокроты на отечественном приборе "Реотестер" [3]. В процессе предварительных исследо-

ваний были установлены оптимальные параметры вязкоэластических свойств мокроты у больных муковисцидозом, при которых ее эвакуация производится наиболее эффективно: время релаксации нити мокроты колебалось от 0,02 до 0,04 с, что соответствует 50–150 sP [5,9]. Для оценки степени активности местного воспалительного процесса проводили исследование ряда биохимических показателей бронхиального секрета: уровень эластазы определяли спектрофотометрическим методом [6], концентрацию сиаловых кислот определяли по методу Гесса фотометрическим способом [8]; для определения  $\alpha_1$ -антитрипсина использовали метод ракетного электрофореза; белок определяли по методу Лоури [1].

### Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании для лечения бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом использовали флуимуцил в дозировке 10–30 мг на 1 кг массы у детей и до 1200 мг/сут у взрослых. Прием препарата осуществлялся в 3–4 приема. Необходимо подчеркнуть, что у всех пациентов, включенных в исследование, отмечалось вялотекущее обострение хронического бронхолегочного процесса, и в течение всего срока наблюдения они не получали антибактериальные препараты.

Клинико-лабораторные исследования проводили в динамике лечения больных флуимуцилом через 2 нед, затем через 1 и 3 мес после начала его приема. Препарат хорошо переносился пациентами и только в одном случае временно был прекращен прием флуимуцила из-за эпизодов кровохарканья; других побочных эффектов нами не отмечено.

Определение вязкости мокроты в процессе лечения является ключевым моментом в оценке эффективности терапевтического действия муколитического препарата. Использование флуимуцила приводило к положительной динамике ряда объективных параметров, характеризующих патологический процесс в легких (уменьшение кашля, улучшение отхождения мокроты, уменьшение количества хрипов в легких), нормализации вязкости мокроты, что свидетельствовало о восстановлении эффективного мукоцилиарного клиренса у больных муковисцидозом (табл.1).

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных данных на фоне лечения флуимуцилом

Показатель	Кашель	Время релаксации, с	ЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %
До лечения	Непродуктивный	0,19±0,1	70,8±4,8	69,8±6,4
2 нед (n=36)	Малопродуктивный	0,08±0,016	72,5±5,0	70,4±3,0
1 мес (n=36)	Продуктивный	0,058±0,012	75,3±4,1	72,5±2,1
3 мес (n=26)	Продуктивный	0,045±0,013	76,4±3,2	75,8±4,7

В результате анализа полученных данных прослеживается четкий положительный эффект клинико-лабораторных показателей при лечении больных флуимуцилом в зависимости от длительности приема препарата. Так, время релаксации нити мокроты уменьшалось в 2 раза уже после первых 2 нед приема препарата ( $p < 0,01$ ) и в 4, достигая "оптимума" через 1 мес от начала лечения ( $p < 0,001$ ). Практически у всех больных на фоне лечения флуимуцилом улучшились показатели бронхиальной проходимости (см. табл.1).

Несмотря на то что практически невозможно добиться полной элиминации патогенных возбудителей из бронхиального секрета больных муковисцидозом, на фоне длительного лечения флуимуцилом (3 мес) у 2/3 больных было отмечено снижение титров КОЕ бактерий (*Ps.aeruginosa*, *Staph. aureus*) с  $10^8$  до  $10^5$  даже при отсутствии антибактериальной терапии. По всей вероятности, улучшенные реологические свойства мокроты, вследствие длительной муколитической терапии, позволяют сделать эффективным мукоцилиарный клиренс и добиться снижения концентрации патогенных микроорганизмов в бронхиальном дереве. Так, даже через 3 мес от начала лечения продолжало отмечаться улучшение основных показателей функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>) у большинства пациентов (26 больных). Необходимо отметить, что через 1–1,5 мес от начала наблюдения 10 пациентов были исключены из дальнейшего исследования, так как у них развилось обострение хронического бронхолегочного процесса, потребовавшее назначения антибактериальной терапии.

Во время обострения бронхолегочного процесса прием флуимуцила внутрь сочетали с назначением ингаляций N-ацетил-L-цистеина с использованием ультразвуковых ингаляторов и компрессорных небулайзеров. Больные получали ингаляции флуимуцила 3 раза в сутки по 3 мл (5% раствора) в течение 10 мин. Клинико-лабораторные показатели сравнивались в динамике в 1-й группе больных, получавших ингаляционную терапию в добавление к приему флуимуцила внутрь, и во 2-й группе пациентов, не лечившихся ингаляционными муколитиками. У больных было среднетяжелое течение заболевания, и в период обострения бронхолегочного процесса они

получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенной микрофлоры (табл.2).

Несмотря на примерно одинаковые стартовые показатели ФВД у больных в обеих группах, уже через 2 нед от начала терапии у пациентов 1-й группы показатели ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> были несколько выше, чем во 2-й группе (см. табл.2). Эта же тенденция динамики ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> сохранялась и к концу 1-го месяца от начала лечения, хотя нам не удалось получить статистически достоверных различий. Подобная динамика прослеживалась и при анализе уровня сатурации кислорода в крови (SatO<sub>2</sub>). При приблизительно одинаковой SatO<sub>2</sub> на высоте обострения у больных 1-й и 2-й групп (в среднем  $89 \pm 1,2$  и  $91 \pm 0,9\%$  соответственно) уже через 2 нед в 1-й группе SatO<sub>2</sub> увеличивалась до  $95 \pm 1,01\%$ , а во 2-й достигала  $93 \pm 0,98\%$ , а через месяц —  $98 \pm 1,6$  и  $96 \pm 0,9\%$  соответственно. Таким образом, при комбинированной терапии флуимуцилом обострения бронхолегочного процесса нормализация таких функциональных показателей, как ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, а также уровня кислорода в крови, происходит быстрее, нежели при приеме флуимуцила внутрь, несмотря на одинаковые условия проводимой антибактериальной терапии. Логично предположить, что высокая эффективность флуимуцила обусловлена наряду с муколитическими свойствами препарата его местным противовоспалительным и антиоксидантным действием, которое было продемонстрировано рядом зарубежных и отечественных исследователей [2,4].

Для уточнения влияния флуимуцила (НАС) на течение местного воспалительного процесса у 8 человек было проведено исследование содержания в бронхиальном секрете белка, сиаловых кислот, эластазы и  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) (табл.3).

Биохимическое исследование бронхиального секрета в динамике лечения флуимуцилом позволило установить снижение уровня таких маркеров местного воспаления, как белок, эластаза, сиаловые кислоты (см. табл.3). Кроме того, улучшалось соотношение между уровнями  $\alpha_1$ -АТ и эластазы в мокроте, которое практически равнялось 1:1 в начале лечения и составляло 1:2 в конце месяца терапии флуимуцилом, что свидетельствовало о снижении активности местного воспаления и восстановлении баланса между протеазами и их ингибиторами.

Таблица 2

**Динамика показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у больных с различными вариантами терапии флуимуцилом обострения хронического бронхолегочного процесса**

Группа больных	Показатели ФВД					
	до лечения		через 2 нед		через 1 мес	
	ЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %	ЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %	ЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> , %
1-я (n=10)	69,5±6,3	60,2±5,0	76,5±3,0	67,5±4,7	80,5±5,0	72,5±5,0
2-я (n=12)	70,5±4,1	62,7±3,0	71,5±5,9	62,4±3,0	76,5±5,0	68,5±5,0

## Биохимический анализ бронхиального содержимого у больных муковисцидозом на фоне лечения флуимуцилом

Показатель	Белок, г/л	Эластаза, нмоль/мл·мин	$\alpha_1$ -АТ, мг/л	Сиаловые кислоты, усл.ед.
Первое исследование	8,60±0,02	95,9±5,4	101,7±10,05	93,7±12,7
Через 1 мес	6,27±0,01	27,7±6,0	57,9±8,48	66,2±11,4
"Оптимальные" показатели для эффективного кашля	6,50±0,03	Нет данных	Нет данных	60±10,01

Таким образом, нормализация вязкоэластических свойств мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса приводят к улучшению дыхательной функции у больных муковисцидозом, а выраженное противовоспалительное и антиоксидантное действие флуимуцила позволяет быстрее справиться с обострением хронического бронхолегочного процесса, ликвидировать глубокий дисбаланс, происходящий в системе протеаза — ингибитор. При манифестных обострениях хронического бронхолегочного процесса прием препарата внутрь необходимо усиливать ингаляционной терапией для достижения наиболее быстрого терапевтического эффекта. Полученные данные позволяют рекомендовать использование флуимуцила для длительной базисной терапии бронхообструктивного синдрома у больных муковисцидозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксельсен Н., Крелль И., Вееке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. М.: Мир; 1977.

2. Аммосова С.П., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Эффективность терапии N-ацетилцистеином в лечении ликвидаторов аварии на ЧАЭС, больных хроническим бронхитом. Пульмонология 1998; № 1: 14–17.
3. Базилевский А.В., Рожков А.Н., Фаустова М.Е. Реологический контроль муколитической терапии у больных неспецифическими заболеваниями легких. Там же 1992; № 4: 17–20.
4. Волков И.К. Применение флуимуцила (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких. Там же 2002; № 1: 116–121.
5. Желенина Л.А., Фаустова М.Е., Доценко Е.К. и др. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у больных муковисцидозом. Там же 1998; № 4: 27–31.
6. Каминская Г.О., Жукова Н.А., Степанян И.Э. Сравнение двух методов и оценки полученных результатов при исследовании эластической активности мокроты. Лаб. дело 1984; № 2: 110–113.
7. Капранов Н.И., Волков И.К., Зоиров Р. Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей, больных муковисцидозом. Вопр. охр. мат. 1985; № 2: 12–15.
8. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь; 1976.
9. Страшнина О.А. Вязкость мокроты и ее биохимические свойства у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Тер. арх. 1984; 3: 63–64.

Поступила 17.01.03

© БЕЛЬТЮКОВ Е.К., 2003

УДК 616.248 085

*Е.К.Бельтюков*

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
СОВРЕМЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОЙ  
ПРОТИВОАСТМАТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ**

Свердловская областная клиническая больница № 1, Центральная медико-санитарная часть № 91

CLINICAL-AND-ECONOMICAL ANALYSIS OF MODERN BRONCHIAL ASTHMA MANAGEMENT  
UNDER A LOCAL ANTI-ASTHMATIC PROGRAMME

*E.K.Beltyukov*

Summary

The aim of this study was to define full cost of therapy of adult bronchial asthma (BA) taking into account BA spread in Lesnoy and to evaluate economical benefit of modern BA management using the cost-benefit and cost-effectiveness analyses.