

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ БРОНХІТІ ТА БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ

*П. Ф. Дудка, І. І. Сахарчук, Н. Г. Бичкова,
Р. І. Ільницький, Л. І. Соколова*

Резюме

У процесі активації ліпопероксидації та композиційної перебудови есенціальних жирних кислот сімейства ω -6 виявлено різнонаправлений характер метаболізму арахідонової кислоти в сироватці крові у хворих на хронічний обструктивний бронхіт та бронхіальну астму, що зумовлено порушенням процесів її метаболічних перетворень в цикло-, ліпооксигеназ-них ферментних каскадних шляхах. Метаболічні перетворення жирних кислот ліпідів та порушення мікровязкості ліпідного бішару визначають функціональну активність біомембран, у тому числі імунокомпетентних клітин. Зниження при цьому імунної відповіді нега-

тивно позначається на місцевій захисній функції, хронізації патологічного процесу в дихальній системі та виникненні легеневих та позалегевих ускладнень.

CLINICAL AND PATHOGENESIS ASPECTS OF FATTY ACIDS METABOLISM AND IMMUNE RESPONSE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND ASTHMA

*P. F. Dudka, I. I. Sakharchuk, N. G. Bychkova,
R. I. Ilnitskiy, L. I. Sokolova*

Summary

As a result of activation of lipid peroxidation and transformation of n-6 fatty acids the metabolism of arachidonic acid varies in patients with asthma and chronic obstructive bronchitis. The metabolic conversion of fatty acids determine the functional activity of biological membranes of immunocompetent cells. The impaired immune response causes chronic course of a disease and appearance of both pulmonary and extrapulmonary complications.

**Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko, М. А. Полянская,
А. А. Журило, И. В. Джавад**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА – ФЛУИМУЦИЛА-АНТИБИОТИКА ИТ В ИНГАЛЯЦИОННОМ ПРИМЕНЕНИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ), занимающий лидирующее положение в структуре хронических обструктивных болезней легких (более 90 %), в настоящее время рассматривается как хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание с необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей. Обострения бронхита отмечаются в среднем 2–4 раза в году [3, 4, 5].

Причины обострения могут быть первичные — трахеобронхиальная инфекция, воздушные загрязнения — и вторичные — пневмония, ТЭЛА, пневмоторакс, травма грудной клетки, побочные эффекты лекарств (седативные, наркотики, бета-блокаторы), застойная сердечная недостаточность [3, 7, 8].

Трахеобронхиальная инфекция выступает в качестве повреждающего инфекционного агента. В ответ на ее повреждающее действие первой реакцией слизистой трахеобронхиального дерева является развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи и перестройкой слизистой оболочки, особенно эпителия.

До определенного момента гиперпродукция слизи носит защитный характер, но в дальнейшем изменяется не только количество, но и качество бронхиального секрета, что нарушает дренажную функцию бронхов и оказывает влияние на бронхиальную проходимость [9].

Нарушение мукоцилиарного клиренса дает возможность бактериям, попавшим в бронхиальное дерево, размножаться, прилипая сначала к скопившейся брон-

хиальной слизи, затем к поверхности слизистой, что повышает микробную колонизацию дыхательных путей [1, 2, 5]. Густой и вязкий бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом становится хорошей питательной средой для различных микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов).

Организмы, колонизирующие дыхательные пути, в свою очередь, продуцируют вещества, которые повреждают функцию ресничек, стимулируют гиперпродукцию слизи, нарушают содержание местных иммуноглобулинов (Ig A), нарушают функцию фагоцитов, поражают трахеобронхиальный эпителий, способствуют выделению гистамина, фактора, повреждающего нейтрофилы. Усугубляется воспалительный процесс, нарастает бронхиальная обструкция, формируется оксидантный стресс, при котором выделяется большое количество активных радикалов в воздухоносных путях. Оксиданты повышают проницаемость эпителия, повреждают фибробласты, снижают выработку супероксидного аниона полимофноядерными нейтрофилами. Повреждающее действие оксидантов заключается также в увеличении продукции эпителиальными клетками слизи с высоким молекулярным весом, ослаблении функции ресничек, стимуляции образования тромбосана, снижении сурфактантной активности [3, 9, 11, 12].

С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Поэтому при лечении больных с обострением ХОБ необходимо использовать препараты, улучшающие или облегчающие отделение патологически измененного бронхиального секрета, пре-

дотворюючі мукостаз і покращуючі мукоциліарний кліренс, а також володіють антиоксидантною активністю. Це досягається в значительній ступені завдяки застосуванню муколітичних (мукорегуляторних) препаратів [1, 2, 10].

Самим коротким, неінвазивним, фізіологічним шляхом введення лікарських препаратів в осередок ураження при захворюваннях органів дихання є інгаляційний.

Серед препаратів з можливістю інгаляційного шляхом введення важливе місце займають муколітики. Активними муколітичними препаратами є производні N-ацетилцистеїна. Один із шляхів впливу N-ацетилцистеїна на трахеобронхіальний секрет полягає в стимуляції синтезу секрету бокаловидними клітками. Її муколітичне діє сполучено з прямим впливом на молекулярну структуру слизу — в молекулі ацетилцистеїна містяться сульфгідрильні групи, які розривають дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокроты, при цьому відбувається деполімеризація макромолекул, затримується полімеризація мукопротеїдів і мокрота стає менш в'язкою і легше відділяється при кашлі [1, 2, 13, 14].

Є дані про вплив N-ацетилцистеїна на синтез сурфактанта шляхом стимуляції секреторної активності пневмоцитів другого типу, які беруть участь в його синтезі.

Він захищає від оксидантного стресу в реакціях фагоцитозу, від хімічного оксидантного стресу, обумовленого токсичністю сигаретного диму, зменшує індукційовану сигаретним димом депресію мукоциліарної активності, кліткову гіперплазію і проліферативну активність кліток слизової бронхов, як на ранніх фазах, так і в відновлювальному періоді, зменшує рівень фукози в трахеальному секреті, оскільки має здатність проникати в слиз, в трахеобронхіальні залози і в бокаловидні клітки, нормалізує морфологію і функції еритроцитів, покращує транспорт і дифузю кисню. Захисне діє також пов'язано з підвищенням внутрішньокліткової концентрації глутатіону — одного з найбільш важливих компонентів антиоксидантної захисти, який виконує захисну функцію в дихальній системі і перешкоджає пошкодженню діє окислювачів, який в подальшому з током крові потрапляє в уражений орган шляхом підтримання його синтезу в печінці. Це властивість особливо важливо для похилих хворих, у яких суттєво активуються окислювальні процеси, і зменшується антиоксидантна активність сироватки крові [13, 14].

Препарат зменшує продукцію вільних радикалів альвеолярними макрофагами. В експерименті було показано, що N-ацетилцистеїн може посилювати фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і поліморфноядерних, стимулювати імунні клітки (здатність моноцитів хворих ХОБ фагоцитувати *Candida albicans*, *S. aureus*). Відзначено також, що застосування N-ацетилцистеїна достовірно зменшує *in vitro* адгезивні властивості *S. pneumoniae* і *H. influenzae* до кліток слизової порожнини рота, що вказує на здатність препарату зменшувати адгезивні властивості бактерій, а відповідно, зменшується кількість бактеріальних колоній у пацієнтів з бронхітами.

Таким чином, обидва тиопу — цистеїн і глутатіон — забезпечують своєрідний спектр фармакодинамічних ефектів — муколітичний і детоксикаційний.

Під впливом ацетилцистеїна збільшується секреторна активність в слизовій оболонці бронхів, в'язкість мокроты при цьому значительно зменшується, а частота бітання ресничок епітелію дозозалежно зростає (як у здорових осіб, так і хворих бронхітом, у курців з гіперреактивністю бронхів при дозі 600 мг/добу, при дозі 200 мг/добу цей ефект не спостерігався, а також у хворих з первинною цилиарною дискінезією і цистофіброзом).

Препарати ацетилцистеїна призначають всередину в точній дозі 600–1200 мг, розділеною на 3–4 прийоми, в розчині в формі інгаляцій (2 мл 20 % розчину), внутрішньобронхіальних інстиляцій по 1 мл 10 % розчину або промивання бронхів при лікувальних бронхоскопіях.

Ефективність N-ацетилцистеїна як муколітика при місцевому (інгаляційному) застосуванні була підтверджена на великій кількості хворих з порушеною бронхіальною секрецією, з в'язкою, густою мокротой; препарат показав себе як високоефективний, значительно зменшує потребу в повторних травматичних ендотрахеальних аспіраціях. При загостренні ХОБ зростає значення інфекційних факторів, що вимагає застосування антибактеріальних засобів.

Інфекційне загострення неосложненого хронічного бронхіту частіше за все викликають *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* (характеризується високою частотою продукції бета-лактамаз, що важливо мати на увазі при визначенні тактики антибіотикотерапії).

При осложненому хронічному бронхіті до вищеперечислених додаються *S. aureus*, грамтрицательная флора (*K. pneumoniae*), типична часта резистентність до бета-лактамам.

Mycoplasma pneumoniae і *Chlamydia pneumoniae* значительно рідше викликають загострення ХОБ.

При важкому теченні захворювання і у хворих з бронхоектазіями збільшується ризик інфекції, викликової грамтрицательними збудителями, включаючи *P. aeruginosa*.

Інші бактерії — стафілококки, ентеробактерії *Pseudomonas aeruginosa*, визначаються з меншою частотою, при вираженому нагноєнні.

Вірусні інфекції виявляються приблизительно в одній третині загострень ХОБ. Це — риновіруси, віруси гриппу, парагриппу, коронавіруси.

У деяких із патогенних мікроорганізмів зростає резистентність до різних широко застосовуваних антибіотиків (особливо до бета-лактамів і макролідів). В зв'язі з цим давно відомі лікарські препарати, такі як тиафенікол, можуть бути заново осмислені з точки зору їх застосування для лікування інфекційних захворювань, збудителями яких стали невосприимчивы до інших антибіотиків [3, 6, 8, 11, 12].

Перевагою тиафенікола є той факт, що його можна вводити інгаляційним шляхом. Введений інгаляційно в дозі 500 мг, він досягає в плазмі максимальні концентрації, незначительно поступає концентраціям препаратів, введених перорально: 3,9 мг/л по истеченні години (4,8–5,3 мг/л, якщо така ж доза введена перорально).

Іншою перевагою препарату є його висока фармацевтична біодоступність. Процентно низьке сировоточно-протеїнове вміст тиафенікола (приблизительно 14 %), забезпечує оптимальне ткане-

вое проникновение даже при респираторном распределении в соотношении концентрации антибиотика ткань/плазма, близкое к единице.

Антибактериальная терапия, как известно, существенно повышает вязкость мокроты вследствие высвобождения ДНК при лизисе микробных тел и лейкоцитов. Кроме того, густая вязкая мокрота является существенным препятствием для проникновения антибиотиков в слизистую бронхов и бронхиальный секрет. В связи с этим требуется проведение мероприятий, направленных на улучшение реологических свойств мокроты и способствующих ее лучшему отхождению. Одним из таких методов является назначение муколитиков в сочетании с антибиотиками. Их совместное применение вдвое сокращает период непродуктивного, изнуряющего больного, кашля, в два раза. Однако при одновременном назначении такого эффективного муколитика, как ацетилцистеин, с антибактериальными препаратами нужно учитывать следующие сведения об их совместимости. При приеме ацетилцистеина внутрь антибиотики следует принимать не ранее чем через 2 часа. Препараты ацетилцистеина при ингаляциях или инстилляциях не следует смешивать с антибиотиками, так как при этом происходит их взаимная инактивация.

Исключение составляет флуимуцил. Из всех препаратов ацетилцистеина он проявляет наибольшую активность. Он же обладает наименее выраженными побочными эффектами: практически не раздражает желудочно-кишечный тракт. Достоинством флуимуцила является и возможность использования его раствора при проведении небулайзерной терапии больным ХОБ, что особенно актуально при лечении обострения, у людей старшего возраста, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, во избежание нежелательных проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. На его основе была создана специальная форма: флуимуцил + антибиотик ИТ (тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат). Эта формула интересна, главным образом, когда используется аэрозольный путь, потому что в респираторном тракте продукт гидролизуется в N-ацетилцистеин + тиамфеникол, и муколитическое действие N-ацетилцистеина позволяет антибиотику преодолевать вязкость мокроты, то есть служит средством доставки антибиотика в инфекционный очаг. В настоящее время он является единственным антибиотиком, который можно применять для ингаляционного введения.

Препарат разжижает мокроту как слизистого, так и гнойного характера. Обладает широким спектром противомикробного действия. Активен в отношении *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, многих штаммов, устойчивых к β -лактамам антибиотикам, внутриклеточным микроорганизмам (*Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Препарат, содержащий N-ацетилцистеин, является и мощным антиоксидантом, что очень важно в лечении воспалительных и инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к тиамфениколу микроорганизмами, с наличием густого и вязкого секрета: острые и хронические бронхиты, бронхопневмонии и пневмонии, длительно не поддающиеся лечению, бронхоэктатическая болезнь, легочные абсцессы, эмфизема легких, муковисцидоз, бронхолиты, катаральные и гнойные отиты, гаймориты, фарингиты, ларинготрахеиты. Подготовка к проведению бронхоскопии, бронхографии, аспирационного дренирования.

Для взрослых разовая доза составляет 500 мг (в перерасчете на тиамфеникол).

Из возможных побочных действий можно отметить следующие: редко — аллергические реакции, бронхоспастические явления, при применении препарата в виде ингаляций возможны стоматит, ринит, тошнота.

Противопоказан препарат при анемии, лейкопении, тромбоцитопении (в том числе и в анамнезе), выраженных нарушениях функции печени и/или почек, беременности, лактации, повышенной чувствительности к компонентам препарата. Выпускается для ингаляционного, парентерального, эндобронхиального и местного применения.

Цель исследования: оценить клинико-функциональную и бактериологическую эффективность и безопасность Флуимуцила-Антибиотика, применяемого в виде ингаляций у больных с инфекционным обострением хронического обструктивного бронхита. Задачи исследования включали сравнение терапевтической, бактериологической эффективности и переносимости двух схем лечения: флуимуцил-антибиотика в ингаляциях (500 мг/сутки в перерасчете на тиамфеникол) и амоксила, таблетки 0,5 г, 1 таблетка 3 раза в день на протяжении 10-дневного курса лечения.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были больные с инфекционным обострением ХОБ, которым было показано проведение антибактериальной терапии.

Пиурентность мокроты подтверждалась клиническим исследованием — более 25 лейкоцитов в поле зрения и менее 10 сквамозных эпителиальных клеток при отсутствии других явных причин (клинически не связанных с любым другим состоянием).

Соблюдались критерии исключения (беременность, период лактации и кормления грудью, наличие тяжелой или осложненной инфекции бронхов, наличие клинических симптомов пневмонии, эмпиемы плевры, абсцесса легких, наличие синусита или другого инфекционного заболевания или состояния, которые могут потребовать одновременного системного введения другого антибиотика, онкологических заболеваний (первичных или метастазов в легкие), бронхоэктатической болезни, ателектаза, туберкулеза легких, успешное лечение антибиотиками в течение предшествующих 48 часов, наличие в анамнезе указаний на реакции гиперчувствительности к исследуемым препаратам или их составным частям, тяжелые нарушения состояния органов дыхания, требующие госпитализации, потребность в кислородотерапии, тяжелые неконтролируемые заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, инсулинозависимый сахарный диабет, алкоголизм, наркомания).

Все больные подписали листок информированного согласия на участие в исследовании. Методом рандомизации в соотношении 2:1 они были разделены на группы, получающие один из двух препаратов. Сочетанное назначение других антибиотиков не допускалось.

Обследование проводили до начала лечения, на 3–4 день лечения, 12–15 день после начала лечения (на 2–5 день после его окончания), и в ранние отдаленные сроки (через 10–12 дней после окончания лечения исследуемым препаратом). При первом посещении собирался анамнез ХОБ, выяснялись особенности его течения вне обострения, оценивалось текущее обострение, его продолжительность, терапия до начала исследования, ее

эффективность, проводились физикальное обследование, рентгенография грудной клетки (для исключения пневмонии).

Исследовалась функция внешнего дыхания — бодиплетизмография ("MasterLab", Erich Jaeger) с анализом основных легочных объемов и емкостей: общей емкости легких TLC, остаточного объема легких RV, резервного объема выдоха ERV, жизненной емкости легких VC и общего бронхиального сопротивления R_{tot}, а также показателей форсированного выдоха: форсированной жизненной емкости легких FVC, объема форсированного выдоха за первую секунду FEV₁, мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 75 % форсированной жизненной емкости легких FEF₇₅, с пробой на обратимость бронхообструкции с 400 мкг сальбутамола (для верификации диагноза ХОБ и дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой). Проводили клиническое и бактериологическое исследование мокроты, оценку клинических симптомов обострения ХОБ, физикальное обследование, измерение артериального давления, частоты пульса, дыхания. Учет принимаемых препаратов проводили при каждом визите. Клиническую и бактериологическую оценку мокроты проводили на первом визите с помощью метода окраски мокроты по Граму. Образцы мокроты исследовали на наличие микроорганизмов (идентификация выделенных культур осуществлялась с помощью систем API (Merieux, Lyon, France).

На последующих визитах контролировались клинические и функциональные симптомы обострения, физикальные данные, при показании (наличии гнойной мокроты) ее клинический и бактериологический анализ, оценивались выполнение режима лечения, комплаенс. При последнем посещении также проводился контрольный общеклинический и биохимический анализ крови. Безопасность применения исследуемых препаратов оценивали на основании регистрации всех нежелательных проявлений во время выполнения работы, определялась их связь с исследуемым препаратом. Также на каждом визите проводилась оценка и документирование возможного побочного действия препаратов (аллергические реакции — крапивница, ринит и бронхоспазм; диспептические явления — тошнота, изжога, диарея; местные проявления ингаляционной антибактериальной терапии — молочница во рту, раздражение глотки и гортани, охриплость).

Клиническую эффективность оценивали при визитах по окончании лечения (2–5 день после окончания лечения) и в ближайшие отдаленные сроки (10–12 день после окончания лечения). Общепринятые критерии эффективности лечения обострения ХОБ: отсутствие клинических симптомов обострения, отсутствие прогрессирования нарушений функции внешнего дыхания к концу лечения обострения.

Клинический эффект при визите по окончании терапии и в ранние отдаленные сроки после лечения оценивали как: положительный, неэффективный или неустановленный. Лечение считали эффективным при значительном уменьшении/исчезновении всех симптомов и объективных признаков инфекции, возвращении симптоматики ХОБ к исходному уровню (до обострения), достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии.

Все другие результаты расценивали как неэффективность лечения. В случае отказа больного от лечения (при условии, если он принял хотя бы одну дозу исследуемого препарата), при неявке его на визиты, плохом комплаенсе,

невыполнении режима лечения, клинический эффект расценивался как неустановленный.

Также анализировали бактериологический ответ у тех больных, у кого до начала лечения был обнаружен возбудитель. Для оценки микробиологической эффективности результат микробиологического исследования исходного образца мокроты сравнивали с результатами исследования мокроты, полученной по окончании терапии, после лечения и при посещении в отдаленные сроки (если такова еще имелаась). Бактериологический эффект расценивали как положительный в случае эрадикации патогена.

Полученные результаты. В исследование были включены 45 больных, из них 30 — принимали флуимуцил-антибиотик ИТ по 500 мг в перерасчете на тиамфеникол 1 раз в день ингаляционно, 15 — референтный препарат амоксил 0,5 г 1 таблетка 3 раза в день. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, количеству курящих: 68,8 % курили в период проведения исследования, 26,6 % курили ранее, 4,6 % не курили никогда (табл. 1).

Обе группы существенно не различались по данным анамнеза жизни и физического обследования перед началом приема препаратов. Они также были сравнимы по длительности болезни, количеству месяцев (в году) выделения мокроты, числу обострений за последний год, а также по симптомам текущего обострения и до его развития (кашель, одышка, объем мокроты, наличие гноя), базисного лечения ХОБ и лечению текущего обострения до начала исследования — в качестве базисной терапии 18 (60 %) больных I группы и 8 (53,3 %) больных II группы принимали ипратропиума бромид 2 вдоха 3–4 раза в день, 7 (23,3 %) больных I-й и 3 (20 %) больных II группы планово принимали комбинированные препараты (ипратропиум бромид + сальбутамола, или ипратропиум бромид + фенотерол) 2 вдоха 3–4 раза в день, остальные — периодически эуфиллин, теофиллин. До начала исследования по поводу настоящего обострения плановая лекарственная терапия не проводилась, пациенты лечились домашними средствами, отварами отхаркивающих трав.

У большинства пациентов обеих групп при первом обследовании были отмечены сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы — у 9 (30 %) больных в первой группе, у 4 (26,6 %) во второй, опорно-двигательного аппарата (остеохондроз различных отделов позвоночника) — у 22 (73 %) больных первой группы и у 10 (66,6 %) во второй, заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, желчных путей — у 7 (23,3 %) пациентов первой группы и 4 (26,6 %) во второй. 15,5 % пациентов планово получали лечение по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, 8,8 % — по поводу желчно-

Таблица 1

Демографическая характеристика больных

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 15)	Всего
Пол, n (%)			
Мужской	24 (80,0)	11 (73,3)	35 (77,8)
Женский	6 (20,0)	4 (26,7)	10 (22,2)
Средний возраст, лет (интервал)	58,3 (44–72)	57,4 (40–75)	57,6 (40–75)

каменной болезни и хронического гастрита, остальные лечились не регулярно. В обеих группах проводили одинаковую сопутствующую медикаментозную терапию.

Средняя продолжительность анамнеза ХОБ составила ($12,4 \pm 1,1$) лет в первой группе и ($11,6 \pm 0,9$) лет во второй. Среднее количество обострений за предыдущий год в каждой группе составило ($3,5 \pm 0,1$).

Средняя продолжительность текущего обострения до начала исследования в обеих группах составила ($10,1 \pm 0,3$) дней. До начала исследования антибактериальная терапия не проводилась ни у одного больного. У всех пациентов обеих групп перед началом лечения мокрота имела гнойный характер (при цитологическом анализе мокроты более 25 лейкоцитов и свыше 10 эпителиальных клеток в поле зрения).

У больных обеих групп перед началом лечения не отличались клинические симптомы — у всех больных кашель с отделением гнойной мокроты, одышка различной степени выраженности, у 86,0 % свистящие хрипы, у 61,0 % — крепитация, степень выраженности бронхообструкции (FEV_1 ($53,6 \pm 1,7$) % и ($54,8 \pm 1,2$) % соответственно).

У всех больных отмечен хороший комплаенс к приему препаратов, все участники исследования приняли полный курс лечения.

Клиническая эффективность лечения была оценена у всех больных, принимавших участие в исследовании, бактериологическая — у 34 (75,6 %) больных: у 22 (73,3 %), принимавших флуимуцил-антибиотик и у 12 (80 %) — амоксил. До завершения исследования исключенных больных не было.

Клиническая эффективность

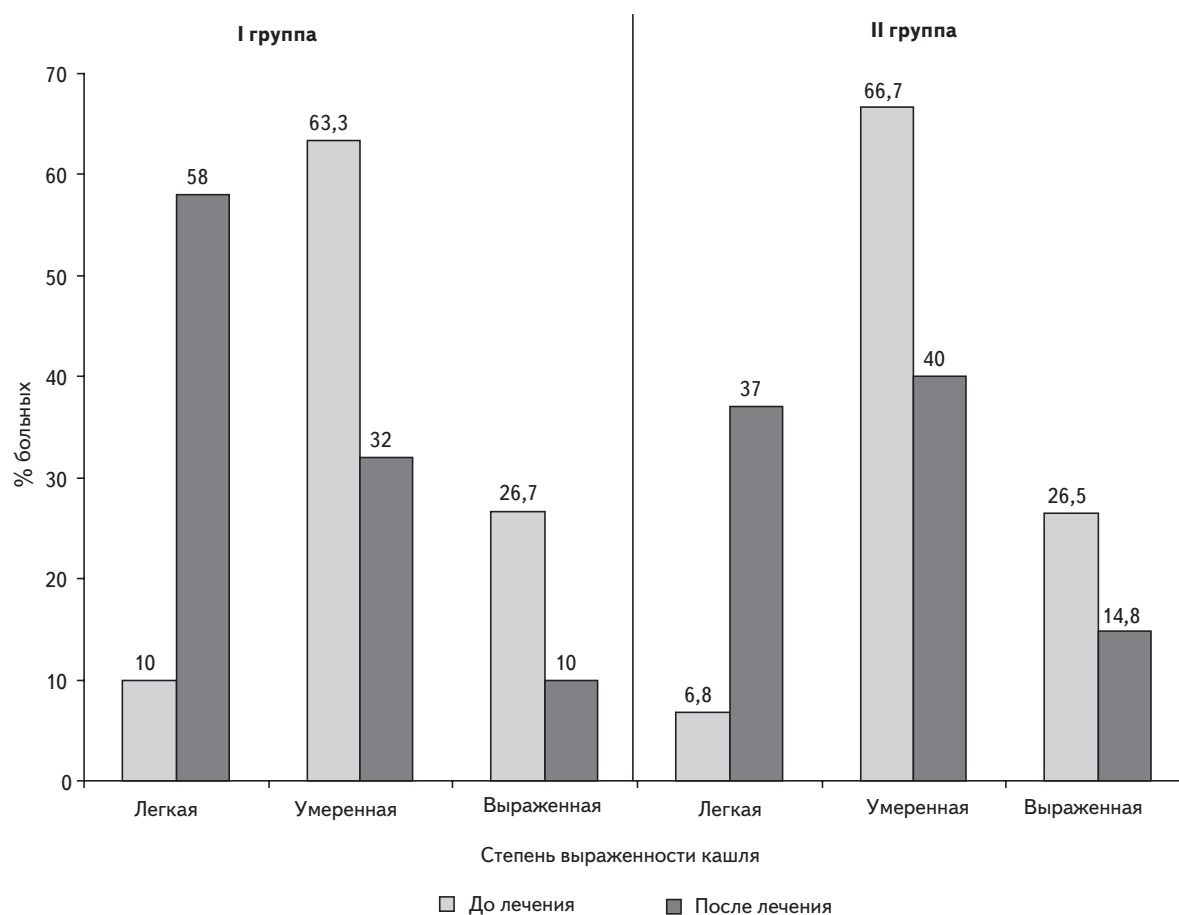
Результаты анализа клинической эффективности, проведенного после завершения курса терапии, свидетельствуют об одинаковой эффективности обоих режимов. В обеих группах положительный результат был достигнут у всех больных, более выражен он был среди пациентов с менее тяжелыми проявлениями обострения ХОБ.

При контрольных обследованиях больных обеих групп после окончания исследования отмечено снижение выраженности каждого из исследуемых признаков (рисунки 1–3).

Так, в основной группе достоверно в 2,5 раза уменьшилось количество больных с выраженным кашлем, в контрольной — в меньшей степени, увеличился процент пациентов, отмечающих легкий кашель (большая половина больных I и 37 % контрольной группы), примерно одинаковое количество больных после курса лечения отмечали умеренный кашель (в основной группе разница между количеством больных до и после лечения была также достоверной).

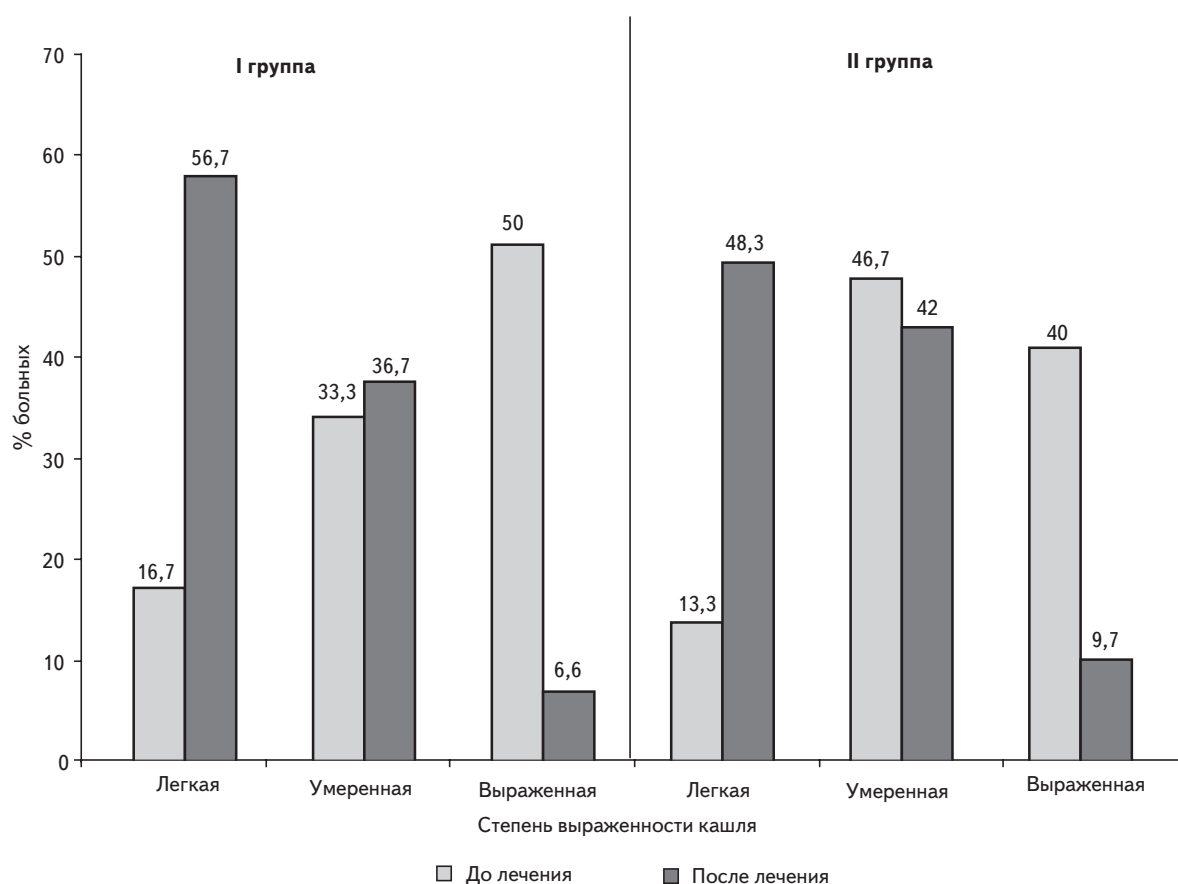
Сходная динамика наблюдалась и в динамике другого клинического симптома — одышки.

По окончании курса лечения в обеих группах достоверно уменьшился процент больных с выраженной одышкой, причем, в группе, получавшей флуимуцил-антибиотик, в большей степени, чем в контрольной группе. Также достоверно (с преимуществом в пользу основного исследуемого препарата) увеличилось количество пациентов, у кого одышка из выраженной и умеренной стала



* — статистически достоверная разница до и после лечения, $p < 0,05$

Рисунок 1. Влияние исследуемых препаратов на клинические симптомы (кашель).



* — статистически достоверная разница до и после лечения, $p < 0,05$

Рис. 2. Влияние исследуемых препаратов на клинические симптомы (одышка)

легкой ($56,7 \pm 3,2$) % по сравнению с ($48,3 \pm 2,1$) % соответственно.

Положительная клиническая динамика сопровождалась улучшением физикальной картины — уменьшением количества сухих и крепитирующих хрипов при аускультации по окончании курса лечения.

В обеих группах достоверно, примерно на одинаковый процент, уменьшилось количество больных, у которых выслушивались сухие хрипы в большом количестве, однако в основной группе, в отличие от принимавших референтный препарат, достоверно уменьшился процент больных, у которых выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы.

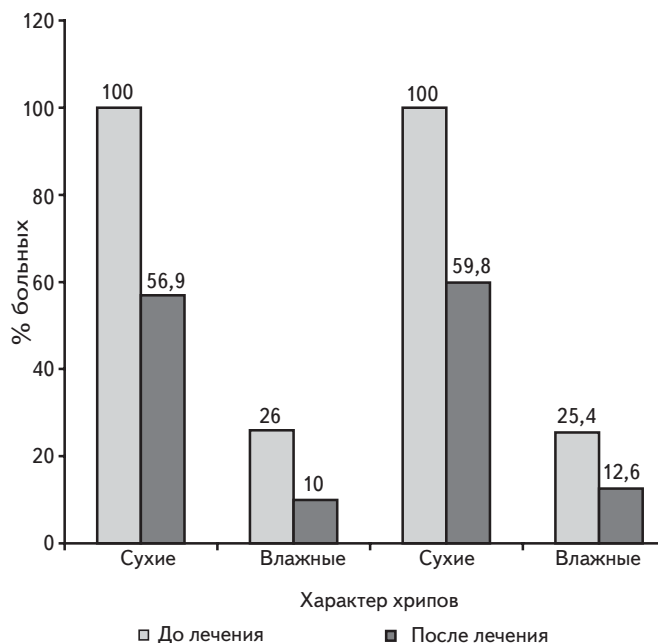
Пациенты первой группы отмечали также значительное облегчение мокротоотделения.

При исследовании функции внешнего дыхания также была получена положительная динамика (табл. 2)

Общее бронхиальное сопротивление снизилось с ($153,7 \pm 8,4$) до ($144,6 \pm 7,9$) % ($p < 0,01$) в I группе и с ($156,8 \pm 6,9$) до ($148,7 \pm 6,7$) во II группе, в обеих группах достоверно увеличился резервный объем выдоха, уменьшился остаточный объем легких, увеличились объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1): с ($56,5 \pm 1,6$) до ($61,2 \pm 1,5$) % в основной группе и от ($54,8 \pm 2,3$) до ($59,6 \pm 1,9$) % в контрольной группе соответственно, PEF имела тенденцию к улучшению, в первой группе достоверно улучшилась проходимость дистальных бронхов.

Микробиологическая эффективность

Перед началом лечения при бактериологическом исследовании мокроты (рисунки 4, 5) у 8-и больных опре-



* — статистически достоверная разница до и после лечения, $p < 0,05$

Рис. 3. Влияние исследуемых препаратов на физикальные симптомы (хрипы при аускультации)

делялся *S. pneumoniae*, (у 6-х (20 %) в I группе, у 2-х (13,3 %) — во II-й, 2-х — *S. pyogenes* (6,7 %) в I группе, *S. agalactiae* у 4-х (у 2-х (6,7 %) в I группе, у 2-х (13,3 %) — во II-й, у 8-х — *H. influenzae*, (у 5-х (16,7 %) в I, у 3-х

Таблиця 2
Динамика показателей бодиплетизмографии у больных с инфекционным обострением ХОБ после лечения исследуемыми препаратами, (М±m)

	I группа (n = 30)		II группа (n = 15)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Rtot	153,7±3,4	142,6±3,1*	156,8±4,0	145,8±3,8
RV	152,7±4,3	137,2±3,9*	159,1±3,5	146,2±4,1*
ERV	48,9±1,2	56,8±1,9*	50,1±0,9	55,6±2,1*
VC	83,9±2,4	86,7±1,9	86,5±1,8	88,7±2,0
FVC	82,7±2,2	84,9±2,0	85,1±1,3	88,1±1,7
FEV ₁	56,5±1,6	61,2±1,5	54,8±2,3	59,6±1,9
FEF ₇₅	48,7±1,2	55,4±1,8*	46,6±1,9	50,2±2,1
PEF	51,1±2,1	57,6±1,9	49,4±1,7	54,5±2,2

Примечание: * — статистически достоверная разница показателя до и после лечения, p < 0,01

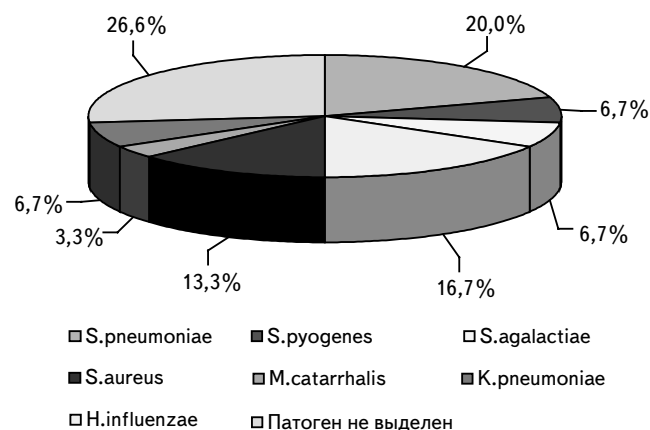


Рисунок 4. Распределение патогенных микроорганизмов у больных I группы

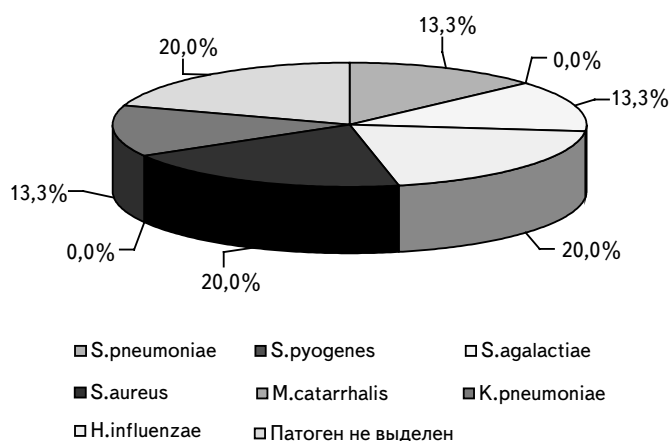


Рисунок 5. Распределение патогенных микроорганизмов у больных II группы

(20 %) — во II, у 7 — S. aureus (в I-й группе — у 4-х (13,3 %), во II — у 3-х (20 %)), M. catarrhalis у 1-го (3,3 %) больного в I-й, K. pneumoniae у 4-х (у 2-х (6,7 %) в I группе, у 2 (13,3 %) — во II. У 5-х больных в первой группе и 4-х во второй определялись ассоциации микроорганизмов:

S. aureus + H. influenzae, S. pneumoniae + H. influenzae, S. pyogenes + K. pneumoniae, S. aureus + M. catarrhalis, S. agalactiae + S. aureus. У 11 пациентов (8-х (26,6 %) I группы, 3-х (20 %) — во II, несмотря на наличие гнойной мокроты, патологический агент выделен не был.

Микробиологическую эффективность оценивали путем сравнения результатов бактериологического исследования, полученных до начала лечения, после лечения, и при продолжающемся отделении гнойной мокроты, в отдаленные сроки.

Эрадикация патогенов в обеих группах была отмечена у всех больных, в мокроте которых перед началом лечения был выделен патоген. Реинфекции, суперинфекции не определялось ни у одного пациента, ни после окончания лечения, ни в ранние отдаленные сроки наблюдения, положительный результат лечения (улучшение/излечение) сохранялся при обследовании в отдаленный период, по этому признаку различий в обеих группах не было.

Исследование показателей общего и биохимического анализа крови не выявило токсических действий исследуемых препаратов на кровь.

Таким образом, практически у всех больных, участвовавших в исследовании, по окончании лечения наблюдалась положительная динамика клинических и функциональных симптомов. Клинический эффект по окончании терапии и после лечения в обеих группах был оценен как положительный (значительное уменьшение/исчезновение всех симптомов и объективных признаков инфекции, достижении ремиссии без дополнительной антибактериальной терапии).

Безопасность

Оба режима терапии хорошо переносились больными, частота побочных эффектов была низкой. Поскольку флуимуцил-антибиотик вводился ингаляционным путем, при каждом обследовании проводился осмотр полости рта на наличие признаков молочницы. Ни у одного больного развития молочницы полости рта отмечено не было. Никто не жаловался на охриплость голоса, першение в горле. В первой группе у 1-го (3,3 %) больного отмечалась слабая непродолжительная тошнота (на протяжении 1–2 часов вначале лечения), во второй — у 1-го (6,7 %) больного однократная тошнота, у 1-го (6,7 %) — также однократная диарея, оцененные как легкие, не повлекшие за собой отмены препаратов или изменения терапевтических режимов. Связь с исследуемыми препаратами во всех случаях была расценена как возможная.

Пациенты первой группы отмечали также значительное улучшение отделения мокроты после ингаляций.

Выводы

Флуимуцил-антибиотик ИТ — эффективный препарат, обладающий выраженной антибактериальной активностью в отношении наиболее распространенных патогенов, вызывающих обострение ХОБ, также проявивший себя в качестве сильного муколитического средства.

Результаты анализа клинической эффективности, проведенного после завершения курса терапии, свидетельствуют о высокой эффективности препарата. Положительный результат был достигнут у всех больных, более выражен он был среди пациентов с менее тяжелыми проявлениями обострения ХОБ.

Клиническая эффективность лечения была оценена у всех больных, принимавших участие в исследовании, бак-

териологическая — у 34 (75,6 %) больных: у 22 (73,3 %), принимавших флуимуцил-антибиотик и у 12 (80 %) — амоксил. До завершения исследования исключенных больных не было.

В процессе лечения флуимуцил-антибиотиком наблюдалась положительная динамика функциональных показателей: общее бронхиальное сопротивление достоверно ($p < 0,01$) снизилось, увеличился резервный объем выдоха, уменьшился остаточный объем легких, увеличился объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1), отмечалась тенденция PEF к улучшению, достоверно улучшилась проходимость дистальных бронхов.

Особо следует отметить то, что препарат можно применять в виде ингаляций, что расширяет возможности антибиотико- и муколитической терапии у лиц с нарушениями со стороны ЖКТ, которым противопоказан оральный путь применения препаратов этих групп, увеличивает местную концентрацию препарата именно в органе-мишени. Соединение двух групп препаратов в одном позволяет улучшить комплаенс, и, следовательно, повысить эффективность лечения инфекционного обострения ХОБ.

Препарат хорошо переносился больными. Побочных эффектов не было. Пациенты отмечали удобство ингаляционного применения флуимуцила-антибиотика ИТ, что повышало приверженность их лечению, приводило к повышению качества жизни этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маев И. В., Бусарова Г. А.* Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. — 2003. — № 1. — С. 25–32.
2. *Синопальников А. И., Клячкина И. Л.* Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2 (4). — С. 9–18.
3. *Фещенко Ю. И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
4. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А.* Диагностика и лечение инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита // Укр. хіміотерапевтичний журн. — 2000. — № 1. — С. 3–8.
5. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г.* Хронические обструктивные заболевания легких. — Киев: Морион, 2001. — 79 с.
6. *Хамитов Р. Ф., Пальмова Л. Ю.* Антибактериальная терапия хронического обструктивного бронхита // РМЖ. — 2002. — Том 10, № 23. — С. 34–45.
7. *Хронические обструктивные болезни легких.* Федеральная программа. — Москва, 1999. — С. 15–36.
8. *Чучалин А. Г.* Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. — Москва, 2001. — 46 с.
9. *Шмелев Е. И.* Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких: В кн. Хронические обструктивные болезни легких / Под. ред. А. Г. Чучалина. — Москва, 1998. — С. 82–92.
10. *Яковлева О. А., Сергеев С. В., Семенов И. Ф.* Действие антибиотиков и муколитических средств при респираторных инфекциях // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 2. — С. 57–60.
11. *British Thoracic Society / Guidelines for the management of COPD // Thorax.* — 1997. — Vol. 151. — P. 1383–1387.
12. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI / WHO Workshop, 2001. — 19 p.
13. *Macrophage activation by N-acetylcysteine in COPD patients / Vecchiarelli A et al. // Chest.* — 1994. — Vol. 105. — P. 806–811.
14. *N-acetylcysteine enhances in vitro the intracellular killing of staphylococcus aureus by human alveolar macrophages and blood polymorphonuclear leukocytes and partially protects phagocytes from self-killing / Oddera S et al. // J. Lab. Clin. Med.* — 1994. — Vol. 124. — P. 293–301.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА — ФЛУИМУЦИЛА-АНТИБИОТИКА ИТ В ИНГАЛЯЦИОННОМ ПРИМЕНЕНИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

*Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горovenko,
М. А. Полянская, А. А. Журило, И. В. Джавад*

Резюме

Изучены клинико-функциональная и бактериологическая эффективность и безопасность современного комбинированного антибактериального и противовоспалительного препарата Флуимуцил-антибиотика ИТ (Zambon Group, Италия), применяемого в виде ингаляций у больных с инфекционным обострением хронического обструктивного бронхита. Установлено, что препарат обладает выраженным антибактериальным, противовоспалительным, антиоксидантным эффектом, отличается хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован в лечении инфекционных обострений хронического обструктивного бронхита.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF MODERN ANTIBACTERIAL AND ANTIINFLAMMATORY MEDICINE — FLUIMUCIL-ANTIBIOTICO IN INHALATIONS IN TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

*Yu. I. Feshchenko, L. A. Yashyna,
N. G. Gorovenko, M. A. Polyanska,
A. A. Jurilo, I. V. Djavad*

Summary

Clinical-functional and bacteriological effectiveness and safety of modern combined antibacterial and antiinflammatory medicine Flumucil-Antibiotico (Zambon Group, Italy) in inhalations in patients with infectious exacerbation of chronic obstructive bronchitis were studied. High antibacterial, antiinflammatory, antioxydative effects and good tolerability of the drug were established. The medicine can be recommended in treatment of infectious exacerbations of chronic obstructive bronchitis.