

Топическое муколитическое и вазоконстрикционное лечение многолетнего ринита в период обострения

Приложение к JAMA, Итальянское издание, июнь-июль 1998 г, том 10, N 5

Плацебо-контролируемое многоцентровое исследование

Джованни Маргарино*

Многолетний ринит является обычной клинической проблемой, которая затрагивает около 10% населения. Обострения вызываются загрязнением окружающей среды, влажностью и изменениями температуры.

Для кратковременного лечения вазомоторного ринита все большее значение имеют деконгестанты с симпатомиметическим действием.

Деконгестанты в комбинации с муколитиком более эффективно проникают через воспаленную слизистую мембрану, так как муколитик прямого действия деполимеризует большие макромолекулярные цепи, составляющие слизистый секрет полости носа.

Данное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование оценивает терапевтическую эффективность сочетания туаминогептана сульфата (вазоконстриктора, не содержащего эфедрина) с N-ацетилцистеином (муколитиком, обладающим противовоспалительными свойствами).

160 пациентов наблюдались в ходе непрерывного лечения, продолжавшегося минимум 7 дней. Оно состояло из двух аэрозольных распылений лекарства три раза в день в каждую ноздрию с пятиминутным перерывом между распылениями с целью оптимизации фармакологического эффекта двух препаратов.

После лечения наблюдалось статистически существенное ($p=0,05$) уменьшение покраснения и отека слизистой оболочки носа и густоты выделений из носа. В целом, у больных, получивших лечение активным лекарством, было отмечено более выраженное улучшение клинического состояния, чем у больных получавших плацебо. Побочных эффектов, имеющих клиническое значение, в ходе исследования отмечено не было.

Ключевые слова: вазомоторный ринит, туаминогептана сульфат, N-ацетилцистеин.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение псевдоаллергической (известной также как идиопатическая, гиперреактивная или вазомоторная) формы многолетнего ринита является часто встречающейся в медицинской практике проблемой. Считается, что этим заболеванием поражено 10% населения.

Существует еще одна схожая в клиническом отношении и приобретающая все большее распространение форма многолетнего ринита – так называемая острая форма, хотя пока еще остается невыясненным, как она действует; по-видимому, она провоцируется такими агентами, как взвешенные в воздухе частицы пыли, колебания температуры или влажности, эмоциональный стресс, эндокринные факторы и т.п.

Многие пациенты, страдающие сочетанием обеих нозологических форм, не могут быть отнесены к одной или другой категории. Наше знание о многолетнем рините на клиническом и этиопатогенном уровнях значительно возросло за последние двадцать лет. Несколько лет назад Маккей¹ сообщил, что уже разработаны сложные схемы для исследования иммуноаллергических аспектов и изучения механизмов клиренса реснитчатого эпителия. Для дальнейшего понимания патологии и улучшения диагностики в настоящее время имеются такие важные методики, как использование риноманометра, эндоскопии, пульсо-эходиагностики, компьютерной ламинаграфии и магнитного резонанса. Между тем фармакологические исследования привели к созданию мощных молекул с избирательным действием, таких как новое поколение антигистаминных препаратов: кромогликат натрия, кортикостероиды наружного применения и в последнее время – спазмолитическая кислота, оказывающая особое воздействие на сезонную аллергию.

В зависимости от симптомов (зуд в носу, приступы чихания, ринорея, заложенный нос) как при монотерапии, так и при комбинированной терапии эти лекарства в основном эффективны в отношении ринита. «Традиционные» антиотечные средства наружного применения с симпатомиметическим действием очень эффективны для краткосрочного лечения, и многие специалисты считают, что у них еще имеется потенциал для применения.²

Было продемонстрировано, что, сокращая как сопротивляемость, так и проводимость сосудов слизистой оболочки, эти агенты могут уменьшать местный отек и улучшать проходимость дыхательных путей.

Ясно, однако, что проникновение этих агентов в ткань

затрудняется избытком слизи, вырабатываемой во время обострения ринита бакаловидными клетками, покрывающими поверхность носовых ходов. Было разумным предположить, что муколитическое лекарство улучшит доступ адреномиметических агентов к воспаленной слизистой оболочке путем деполимеризации крупных макромолекулярных цепей слизи. Контролируемое клиническое фармакологическое испытание, недавно проведенное на добровольцах, представило данные в поддержку этой гипотезы.³ Автор использовал риноманометрическую технологию для оценки эффективности лекарства, состоящего из сосудосуживающего средства туаминогептана сульфата (препарата, не содержащего эфедрина) и N-ацетилцистеина (NAC), для резистенции носа.

NAC является эффективным муколитиком благодаря свойствам его свободной сульфгидрильной группы (-SH) расщеплять межмолекулярные дисульфидные связи агрегатов гликопротеинов слизи, оказывая сильное разжижающее действие и уменьшая вязкость в отношении любого вида секрета: гнойного, слизисто-гнойного, слизистого⁴. Его муколитическая эффективность была продемонстрирована многими клиническими исследованиями на больных, страдающих хроническим бронхитом.^{5, 6, 7}

В лечебной практике наиболее часто используются дозировки препарата 600 мг/день перорально и 300 мг/день ингаляционно. Изучение экстремальных клинических случаев, таких как торакотомия, показали, что лечение с использованием аэрозоля с содержанием NAC является исключительно эффективным для уменьшения вязкости слизи, находящейся в дыхательных путях.⁸

Терапевтическую эффективность NAC усиливает его двойное фармакологическое действие: уменьшение вязкости слизи^{9, 10, 11, 12} и его выраженное антиоксидантное действие. Последнее защищает клетки слизистой оболочки двумя способами:

- подавлением нейтрофильных лейкоцитов и моноцитарного хемотаксиса;^{13, 14, 15}

- действуя внутри клеток как предшественник глутатиона, NAC способствует биосинтезу одной из сильнейших естественных антиоксидантных защитных систем, существующих в клетках.

Предыдущие исследования его ринологического применения, проведенные на больных, перенесших назальные операции, продемонстрировали эффективное терапевтическое муколитическое воздействие.¹⁶

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Для проведения исследования были отобраны 166 больных, 86 получали действующее лекарство, 80 получали плацебо.

Основным критерием для отбора был диагноз обострения многолетнего ринита. Допущенные к исследованию больные находились в возрасте от 18 до 65 лет.

При подготовке историй болезней были проведены обследования для установления отсутствия противопоказаний к применению лекарств, используемых в ходе исследования.

Критериями для исключения из исследования были: наличие бронхиальной астмы, полипов, блокирующих носовые проходы, искривление носовой перегородки, одновременный прием сосудосуживающих препаратов, кортикостероидов (независимо от способа применения) или наружных нестероидных противовоспалительных средств; повышенное артериальное давление; закрытоугольная глаукома.

Каждый больной должен был до начала программы дать свое добровольное согласие.

Лечение

Отобранные больные получали немаркированную бутылочку с 10 мл действующего лекарства или физиологического раствора.

В соответствии с планом лечения каждый больной должен был орошать каждую ноздрию дважды с интервалом в пять минут между орошениями для оптимизации фармакологического эффекта обоих лекарств. Такие орошения производились по три раза в день в течение семи дней подряд.

Критерии для оценки

1. Первоначальный осмотр пациента

Во время первоначального осмотра больного были получены данные анамнеза, и затем был проведен общий осмотр, а вслед за ним - местное ринологическое обследование. Для последнего были использованы следующие параметры:

- Степень покраснения слизистой оболочки носа
- Наличие отека слизистой оболочки носа
- Количество выделений из носа
- Внешний вид выделений из носа
- Густота выделений из носа

Для оценки каждого параметра использовалась следующая количественная цифровая шкала:

- 0 = нормально/отсутствует
- 1 = небольшая патология
- 2 = средняя патология
- 3 = серьезная патология

Для окончательной общей оценки клинического состояния пациента измерялось следующее:

- Частота сердечных сокращений
- Частота дыхания
- Систолическое и диастолическое артериальное давление;
- Температура тела

2. Окончательное обследование

С целью оценки результатов лечения окончательное

обследование проводилось в зависимости от состояния пациента через 6-9 дней после начала терапии.

При окончательном обследовании использовались такие же параметры, что и при отборе.

Для проведения оценки переносимости лечения фиксировались все побочные клинические эффекты - как те, о которых сообщал больной, так и те, которые наблюдал врач при проведении окончательного обследования. Особое внимание уделялось возможному появлению признаков/симптомов чувствительности или гиперемии слизистой оболочки.

Врач давал окончательную оценку переносимости лекарства в соответствии с шестиступенчатой шкалой:

- 0 = очень плохо
- 1 = плохо
- 2 = неадекватно
- 3 = адекватно
- 4 = хорошо
- 5 = очень хорошо

Статистический анализ

Тесты (каждый двусторонний), используемые для каждой переменной величины, были разработаны главным образом для того, чтобы провести сравнение двух групп. Достоверным считалось значение p , равное или меньшее 0,05.

Исходная информация. Гомогенность групп на момент отбора оценивалась путем анализа различий с использованием нормального распределения переменных величин (возраст, вес, рост и т.п.) и методом теста χ^2 для переменных величин, к которым невозможно применить нормальное распределение.

Информация об эффективности. С точки зрения клинических параметров различия между группами оценивались относительно исходных значений с использованием категориально-суммарного теста Уилкоксона. Для общей оценки эффективности использовался тест χ^2 для частоты применительно к различным показателям после распределения частот на две группы (0+1 против 2+3 против 4+5).

Информация о переносимости. При общей оценке частота фактов анализировалась методом теста χ^2 . Анализ различий выполнялся по трем направлениям (пациент, лечение и время) по жизненным показателям. Такой же метод использовался и для лабораторных данных.

Выполнение условий исследования

Выполнение пациентами условий исследования оценивалось на основании заявлений пациентов и учета количества лекарства, оставшегося в бутылочке после неоднократного применения (теоретически немного более 5 мл).

Этические аспекты

До начала нашего исследования Комитету по этике каждого центра был предоставлен протокол исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таблица 1 демонстрирует демографические и клинические характеристики 166 отобранных больных, разделенных для проведения лечения на группы. Как можно заметить, две группы с точки зрения учитываемых параметров являются равноценными. Соответствующий статистический анализ ($P > 0,05$) подтверждает гомогенность обеих групп.

Невозможно оценить общую эффективность лечения для всех отобранных пациентов. Шестеро больных досрочно вышли из

исследования:

- 4 - в группе NAC+T (2 - в течение первых нескольких дней вследствие очевидной неэффективности, 1 - из-за отсутствия желания сотрудничать и 1 отозвал свое согласие);

- 2 - в группе плацебо (1 - из-за побочных действий и 1 - из-за невыполнения условий исследования).

В конце лечения нужно было оценить 82 больных в группе NAC+T и 78 больных в группе плацебо.

Таблица 1. Исходные характеристики отобранных для исследования больных, разделенных на лечебные группы

	НАС+Т (чел.=86)	Плацебо (чел.=80)
Возраст (лет) В среднем (и SD) Ограничения	39 (12,35) 18-66	41 (14,64) 18-72
Рост (см) В среднем (и SD) Диапазон	169 (8,94) 150-192	168 (9,13) 142-186
Вес (кг) В среднем (и SD) Диапазон	67 (12,44) 45-100	67 (14,26) 41-108
Пол Мужчины Женщины Данные отсутствуют	44 (51%) 41 (48%) 1 (1%)	33 (41%) 46 (58%) 1 (1%)
Образование Начальная школа Средняя школа Диплом Данные отсутствуют	12 (14%) 51 (59%) 19 (22%) 4 (5%)	11 (14%) 51 (64%) 17 (21%) 1 (1%)
Продолжительность многолетнего ринита (лет) В среднем (и SD) Диапазон	9,1 (8,43) 0,2-36	10,2 (10,13) 0,2-45
Продолжительность обострения (дней) В среднем (и SD) Диапазон	30,5 (26,1) 5-120	33,6 (56,5) 7-120

Таблица 2 показывает исходную и финальную частоту показателей различных классов для всех параметров эффективности. Во время окончательного обследования процент больных с высокими показателями (2/3), показывающими большую разницу по сравнению с исходными значениями, был намного ниже в группе, получавшей медикаментозное лечение, чем в группе плацебо. Это было особенно справедливо по отношению к таким переменным составляющим как покраснение и отек слизистой оболочки носа и густота выделений из носа.

Если мы рассмотрим процент больных с 0 показателем (т.е. нормализация учитываемых параметров), то увидим, что лечение по всем параметрам было более эффективно в группе, принимавшей лекарственный препарат. Таблица 1 показывает средние значения снижения показателей отдельных параметров по сравнению с исходными значениями. Сравнение активного лечения с лечением плацебо имеет статистически важное значение для параметров покраснения и густоты выделений из носа ($P=0,05$). В частности, исследуемое лекарство вызвало уменьшение покраснения слизистой оболочки в 55% случаев и уменьшение вязкости выделений из носа в 57% случаев. Тест Уилкоксона Манн-Уитни (тест, специально разработанный для анализа нехарактерных данных, таких как цифровая шкала) эту

разницу в сравнении с лечением плацебо показал как статистически существенную.

Такие результаты могут быть справедливо приписаны свойствам двух компонентов исследуемого лекарства, т.е. сосудосуживающему действию туаминогептана сульфата и муколитическому/антиоксидантному действию N-ацетилцистеина.

В отношении безопасности применявшегося лекарства следует отметить, что только у одного больного (в группе плацебо) отмечалась слабая тошнота. В целом оценка толерантности в обеих группах не является статистически значимой ($P=0,05$). Тем не менее, процент оценки «очень хорошо» был значительно больше в группе, получавшей активное лечение (27%), чем в группе плацебо (14%).

В отношении жизненных показателей (частота дыхания, частота сердцебиения, давление) или изменения повседневных лабораторных данных существенных различий между группами не наблюдалось ($P>0,05$).

Соблюдение условий исследования больными было зарегистрировано в 86 случаях: полное - в 92% случаев, частичное - только в 7%. Лишь один больной (в группе плацебо) не выполнил условий исследования.

ДИСКУССИЯ И ВЫВОДЫ

Лечение ринита, как в период обострения, так и в период повторного обострения, непосредственно направлено не столько на устранение причины, сколько на ослабление симптомов¹⁷, среди которых одним из наиболее раздражающих и выводящим из строя является местная гиперемия слизистой оболочки, приводящая к блокированию назальных проходов. В таких случаях при наружном применении часто используются адrenomетрические лекарства, обладающие противоотечным

действием. Одно из них, туаминогептана сульфат, обладает хорошими сосудосуживающими свойствами и уже показало прекрасные терапевтические результаты.¹⁸ Как было указано выше, его сочетание с N-ацетилцистеином основано на муколитическом действии этой молекулы как при наружном, так и системном применении.^{4, 19}

Результат действия НАС сводится к облегчению проникновения симпатомиметика в слизистую оболочку носа.

Таблица 2. Исходное и финальное распределение пациентов, разделенных на лечебные группы, по показателям, соответствующим каждой переменной составляющей

		NAC+T (чел.=82)	Плацебо (чел.=78)		
Параметр:	Показатель	Исходные данные	Финальные данные	Исходные данные	Финальные данные
Покраснение слизистой оболочки носа					
	0 (отсутствует)	7 (9%)	15 (18%)	4 (5%)	8 (10%)
	1 (легкое)	32 (39%)	53 (65%)	26 (33%)	39 (50%)
	2 (среднее)	33 (40%)	13 (16%)	37 (47%)	27 (35%)
	3 (интенсивное)	10 (12%)	1 (1%)	11 (14%)	4 (5%)
Отек слизистой оболочки					
	0 (отсутствует)	1 (1%)	9 (11%)	-	6 (8%)
	1 (легкий)	24 (29%)	51 (62%)	16 (21%)	35 (45%)
	2 (средний)	35 (43%)	20 (24%)	46 (59%)	34 (44%)
	3 (интенсивный)	22 (27%)	2 (2%)	16 (21%)	3 (4%)
Количество выделений					
	0 (отсутствуют)	14 (17%)	35 (43%)	16 (21%)	27 (35%)
	1 (немного)	30 (37%)	35 (43%)	30 (38%)	38 (49%)
	2 (среднее)	31 (38%)	11 (13%)	26 (33%)	12 (15%)
	3 (большое)	7 (9%)	1 (1%)	6 (8%)	1 (1%)
Внешний вид выделений					
	0 (нормальные)	16 (20%)	40 (49%)	17 (22%)	32 (41%)
	1 (слегка аномальные)	44 (54%)	36 (44%)	41 (53%)	42 (54%)
	2 (средне аномальные)	19 (23%)	6 (7%)	17 (22%)	4 (5%)
	3 (сильно патологические)	3 (4%)	-	3 (4%)	-
Густота выделений					
	0 (нормальная)	17 (21%)	44 (54%)	17 (22%)	32 (41%)
	1 (низкая)	40 (49%)	33 (40%)	39 (50%)	37 (47%)
	2 (средняя)	20 (24%)	5 (6%)	19 (24%)	9 (12%)
	3 (высокая)	5 (6%)	-	3 (4%)	-

Следует также учесть, что местный дисбаланс между продукцией оксидантов и уровнем естественных средств антиоксидантной защиты вызывает острые хронические нарушения. Для предотвращения вреда, вызываемого оксидативным стрессом, слизистая оболочка носа активирует достаточно много различных механизмов антиоксидантной защиты, которые не всегда бывают эффективными. Вестервельд²⁰ показал, что при воспаленном состоянии в выделениях из носа содержится существенно сниженный уровень глутатиона по сравнению с нормальным уровнем. Таким образом, применение NAC выглядит оправданным, поскольку он предшествует синтезу глутатиона.

В данном двойном слепом исследовании сочетание туаминогептана сульфата с ацетилцистеином показало, что оно обладает большими по сравнению с плацебо возможностями уменьшения симптоматики многолетнего ринита в период повторного обострения. Сочетание туаминогептана сульфата с

ацетилцистеином в двойном слепом исследовании доказало, что оно более эффективно, чем плацебо при уменьшении симптомов многолетнего ринита во время повторяющихся приступов. Активность лекарства оценивалась не только субъективно, но и с использованием объективных параметров, которые могли быть проверены врачом.

Результат приобретает еще большее значение с учетом того, что физиологический раствор, использовавшийся в качестве плацебо, не является неактивным по отношению к риниту и обладает существенным как очищающим, так и противоотечным действием.

В заключение следует отметить, что, учитывая прекрасную переносимость препарата, результаты данного исследования подтверждают эффективность сочетания туаминогептана сульфата с N-ацетилцистеином.

References

1. Rackay IS. Introduction. In: IS Mackay. Rhinitis. Mechanisms and Management Royal Society of Medicine Services Ltd, London 1989, pp.1-10.
2. WongDA et al Topical medical management of allergic conditions of the nose. Part I. In: IS Mackay. Rhinitis. Mechanisms and Management. Royal Society of Medicine Services Ltd., London 1989, pp. 169-182.
3. Cogo A et al Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N acetylcysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study vs xylometazoline and placebo. *Arzneim Forsch.* 1996; 46:385-388.
4. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother.* 1988; 42:513-520.
5. Boman G et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of trial organised by Swedish Society for Pulmonary D'xx". *EurJRespirDis.* 1983; 64:405-15.
6. Multicentre Study Group. Long term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *EurJRespirDis.* 1980; 61 S-111:93-108.
7. Rasmussen JB et al. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Resp J.* 1988; 1:351-55.
8. Gallon A. Evaluation of nebulised N-acetylcysteine and normal saline in the treatment of sputum retention following thoracotomy. *Thorax.* 1996; 51:429-432.
9. Sheffner AL. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. *Ann NY Acad Sci.* 1963; 106:298.
10. Hirsh SR. Evaluation of changes in sputum consistency with a new instrument. *Am Rev Resp Dis.* 1966; 94:784-789.
11. Hirsh SR. Sputum liquefying agents. A comparative in-vitro evaluation. *J Lab Clin Med* 1969; 74 346-353.
12. Olivieri D et al. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Respir Dis.* 1985; S-139:142-45.
13. Kharazini A. The anti-inflammatory properties of N-acetylcysteine. *Eur Respir Rev.* 1992; 2(7): 32-34.
14. Eklund A et al Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir J.* 1988; 1:832-38.
15. Bergstrand H et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vivo. *Free Rad Biol Med.* 1986; 2:119-127.
16. Mira E. Studio clinico a doppia cecita verso placebo per valutare l'efficacia del Mesna nel trattamento post-intervento nasale. *Orl Aud Fon.* 1991; 3:241-247.
17. Hogan MB et al. Rhinitis. *Ann Allergy.* 1994; 72:293-300.
18. Goodman LS et al. The Pharmacological Basis of Therapeutics MacMillan Company, New York 1960, p. 509.
19. Ventresca GP et al. Acetylcysteine. In: P C Braga e L Allegra, eds. *Drugs in Bronchial Mucology.* Raven Press, New York 1989, pp. 77-102.
20. Westerveld GJ et al. Antioxidant levels in the nasal mucosa of patients with chronic sinusitis and healthy controls. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 123:201-204.
21. Spector SL et al. Beneficial effects of propylene and polyethylene glycol and saline in the treatment of perennial rhinitis. *Clin Allergy.* 1982; 12:187-196.
- * Centres taking part in the study: Ear, Nose and Throat Division, Cento Hospital, Ferrara (Dr. Chieffo); Institute for Respiratory Illnesses, Ferrara University (Prof. Ciaclia and Dr. Cogo); Ear, Nose and Throat Dept. San Martino Hospital, Genoa (Dr. Margarino); Ear, Nose and Throat Division, Rovigo Hospital (Dr. Turetta and Dr. Rafael).nh