

Место карбоцистеина в комплексной терапии у больных ХОБЛ

Е.Г. Шуганов¹, Е.А. Шелест¹, Т.Ю. Гнеушева¹, Ж.М. Салмаси², А.Е. Шуганов²

¹Первый МГМУ им. И.М Сеченова, Москва

²РНИМУ им. Н.И Пирогова, Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в основе которого лежит персистирующее воспаление в дистальных отделах дыхательных путей. ХОБЛ характеризуется достаточно быстрым прогрессированием бронхиальной обструкции, особенно при условии неадекватного лечения. В статье приводятся результаты исследования по оценке влияния карбоцистеина (Флюдитек) на окислительный стресс при ХОБЛ и качества жизни больных при использовании карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией.

Ключевые слова: ХОБЛ, окислительный стресс, качество жизни, карбоцистеин.

ХОБЛ — одно из самых распространенных заболеваний, характеризующееся неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции, что ведет к нарастанию симптомов болезни и снижению качества жизни пациентов [8].

По неутешительному прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. эта болезнь выйдет в первую тройку заболеваний, лидирующих по показателям смертности, обуславливая около 4,7 млн смертей в год [11, 17].

Вне зависимости от степени тяжести заболевания, ХОБЛ рассматривается как хроническое персистирующее воспаление с преимущественным поражением дистального отдела дыхательных путей [9]. Прогрессирование воспаления при ХОБЛ приводит к увеличению количества бокаловидных клеток, гипертрофии слизистых желез, изменению соотношения кислых и нейтральных гликопротеидов муцинового слоя, что повышает вязкость секрета. Усиленная секреция и увеличение вязкости слизи затрудняет движение ресничек мерцательного эпителия, способствует снижению местного иммунитета за счет подавления синтеза секреторного иммуноглобулина А, а также персистенции инфекционных агентов [1].

Однако проблема муколитической терапии у больных ХОБЛ остается нерешенной, так как окончательно не ясна роль мукостаза в патогенезе этого заболевания [3]. Тем не менее муколитики (ацетилцистеин и карбоцистеин) широко используется в клинической практике при лечении ХОБЛ [4, 12, 22].

При ХОБЛ происходит нарушение баланса системы «оксиданты — антиоксиданты» в пользу оксидантов, что ведет к развитию так называемого оксидативного стресса. Он выражается в избыточной продукции активных форм кислорода, активных форм азота и подавлению антиоксидантной защиты [5].

Повреждения респираторного тракта, возникающие в ходе окислительного стресса, охватывают все струк-

туры — стенку воздухоносных путей, легочную ткань, микроциркуляторное русло, альвеолярный эпителий, поэтому считается, что нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ [16, 18].

Среди муколитиков препараты — производные карбоцистеина занимают особое место [21]. О положительном действии карбоцистеина на окислительный стресс у пациентов с ХОБЛ, особенно в той группе больных, где патология легких сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями и нейродегенеративными расстройствами, указывают ряд авторов [15, 20].

Известно, что помимо основного муколитического действия карбоцистеин (Флюдитек) обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [10]. Выбор эффективных и безопасных муколитиков представляет собой актуальную задачу при лечении ХОБЛ.

Целью исследования была оценка влияния карбоцистеина (Флюдитек) на окислительный стресс у больных ХОБЛ и оценка качества жизни (КЖ) больных с ХОБЛ при использовании карбоцистеина (Флюдитек) в комбинации со стандартной терапией заболевания.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 42 больных ХОБЛ 2 степени тяжести согласно критериям GOLD 2011 [3]. Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения не менее 20 пачки/лет, и у них отсутствовали данные об атопии и бронхиальной астме в анамнезе. Все обследуемые больные получали ингаляционный холинолитик — спириву 18 мкг/с и вентолин или беродуал по 2 вдоха по требованию.

После 2 месяцев проведения перечисленной терапии у 22 больных ХОБЛ лечение не меняли, и они

являлись группой 1, у 20 больных ХОБЛ 2 ст. добавляли карбоцистеин в дозе 15 мл (750 мг) 3 раза в сутки (группа 2).

Забор крови проводился до, через 2 и 4 месяца проведения терапии у обследованных больных с ХОБЛ 2 ст. Анализировали следующие показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ): уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ), малонового диальдегида (МДА), активность супероксидсмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) по методикам, описанным в предыдущих наших работах [2].

У всех обследуемых больных ХОБЛ определяли исходное содержание продуктов ПОЛ в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) и резистентность ЛНП к окислению до, через 2 и 4 месяцев наблюдения. Резистентность ЛНП к окислению определяли по методике Рагино Ю.И и др. [6]. Окислительную модификацию ЛНП (0,2 мг/мл белка ЛНП) проводили в среде Дульбенко без кальция и магния, содержащей 50 мкмоль CuSO_4 . Пробы инкубировали при 37 °С на водяной бане. До и после 0,5, 1,2 и 3 часов инкубации оценивали степень окислительной модификации ЛНП с помощью определения концентрации малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом [19].

Наряду с изучением клинических, лабораторных (в том числе и данные ПОЛ) и функциональных (ФВД) показателей у всех обследованных больных ХОБЛ 2 ст. до начала исследования, а затем каждые 2 месяца оценивали показатели качества жизни (КЖ) с помощью адаптированной русскоязычной версии «Респираторной анкеты госпиталя святого Георгия», предложенной для пациентов с ХОБЛ [14].

Анкета состоит из 76 вопросов, ответ на каждый из которых измеряется определенным количеством баллов. Все вопросы разделены на 3 категории:

1 — «Симптомы», характеризует изменения состояния, связанные с респираторными симптомами;

2 — «Активность», характеризует физическую активность;

3 — «Последствия» характеризуют психологические последствия болезни.

Кроме того, рассчитывается сумма баллов анкеты — «Итоговая оценка».

Результаты

У всех обследуемых больных ХОБЛ 2 ст. до начала лечения отмечали повышение первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации. Так, ГПЛ составили $1,0 \pm 0,9$ отн.ед/мл эр. МДА — $1,4 \pm 0,18$ н.м 10^{-6} эр., что было достоверно выше по сравнению с нормой (табл. 1). Подобные изменения происходили на фоне патологического снижения активности таких ферментов антиоксидантной защиты клеток, как супероксидсмутаза (СОД) до 1280 ± 101 ЕД/г Нв, и глутатионпероксидазы (ГП) до $0,04 \pm 0,005$ ед.акт/г Нв, что было статистически достоверно (табл. 1). На 2-й месяц применения стандартной терапии у больных ХОБЛ 2 ст. отмечались положительные сдвиги показателей ПОЛ. Так, отмечалось снижение показателей первичных и вторичных продуктов перекисидации на фоне повышения фермента антиоксидантной защиты ГП (табл. 1). На 4-й месяц лечения у всех обследуемых больных ХОБЛ 2 ст. отмечали дальнейшее улучшение по перечисленным показателям ПОЛ, но в группе 2 (Флюдитек) эти изменения были достоверно лучше, чем в группе 1 (табл. 1).

Так, в группе 2 больных ХОБЛ 2 ст. по сравнению с группой 1 концентрация ГПЛ составила $0,75 \pm 0,06$ отн. ед/мл эр., что было статистически достоверно ниже показателя группы 1 — $0,92 \pm 0,03$ отн. ед/мл эр. Активность ферментов антиоксидантной защиты СОД и ГП в группе 2 составила 1583 ± 98 ед/г Нв и $0,061 \pm 0,02$ ед. акт/г Нв, что достоверно лучше в сравнении

Таблица 1. Изменения показателей ПОЛ у больных ХОБЛ до, на 2-м и 4-м месяцах лечения

Показатели/месяцы	До лечения	На 2-м месяце	Группа	На 4-м месяце
Гидроперекиси липидов (ГПЛ) $0,56 \pm 0,03$ отн. ед/мл, эр.	$1,0 \pm 0,009^*$	$0,9 \pm 0,04^*$	1	$0,92 \pm 0,03$
			2	$0,75 \pm 0,05_*$
Малоновый диальдегид (МДА) $1,138 \pm 0,14$ нмоль/ 10^{-6} эр.	$1,4 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,2$	1	$1,22 \pm 0,4$
			2	$1,2 \pm 0,1^*$
Супероксидсмутаза (СОД) $1510 \pm 52,0$ ЕД, акт/г, Нв	$1280 \pm 98^*$	$1213 \pm 101^*$	1	1300 ± 110
			2	$1583 \pm 93_*$
Глутатионпероксидаза (ГП) $0,06 \pm 0,005$ ЕД, акт/г Нв	$0,04 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,003$	1	$0,04 \pm 0,003^*$
			2	$0,06 \pm 0,002_*$

Примечание: *различия достоверны. Вверху* — с нормой, внизу* — между первой и второй группами.

Таблица 2. Исходный уровень ПОЛ и резистентность к окислению ЛНП у больных ХОБЛ до и после лечения (2-й и 4-й месяцы)

Группа обследованных	Содержание продуктов ПОЛ в ЛНП (нмоль мда/мг лип) исходного и после инкубации				
	0	0,5 часа	1 час	2 часа	3 часа
Здоровые люди	2,1 ± 0,18	3,9 ± 0,5	8,5 ± 1,1	13,1 ± 0,8	13,2 ± 1,5
Группа больных 1 — исходно	2,6 ± 0,1	6,5 ± 0,7*	10,2 ± 1,0*	14,3 ± 1,9	14,7 ± 2,2
Через 2 месяца	2,6 ± 0,2	4,9 ± 0,8	8,8 ± 1,3	11,1 ± 0,9**	12,6 ± 1,4
Через 4 месяца	2,5 ± 0,1	4,7 ± 0,9	8,6 ± 1,0	11,2 ± 1,1**	12,1 ± 1,0
Группа больных 2 — исходно	2,6 ± 0,3	6,5 ± 1,3*	10,6 ± 0,9*	14,3 ± 1,6	14,5 ± 1,9
Через 2 месяца	2,2 ± 0,19	4,5 ± 0,6	7,2 ± 1,0**	9,8 ± 1,8**	11,3 ± 1,3**
Через 4 месяца	2,1 ± 0,2	4,6 ± 0,7	7,0 ± 1,3**	10,1 ± 1,5**	11,5 ± 1,2**

Примечание: * p < 0,05 по сравнению с здоровыми; **p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

с аналогичными показателями группы 1 больных ХОБЛ 2 ст., которые получали только стандартную терапию (табл. 1). По концентрации МДА не найдено достоверной разницы между двумя группами больных ХОБЛ 2 ст. на 4-й месяц лечения.

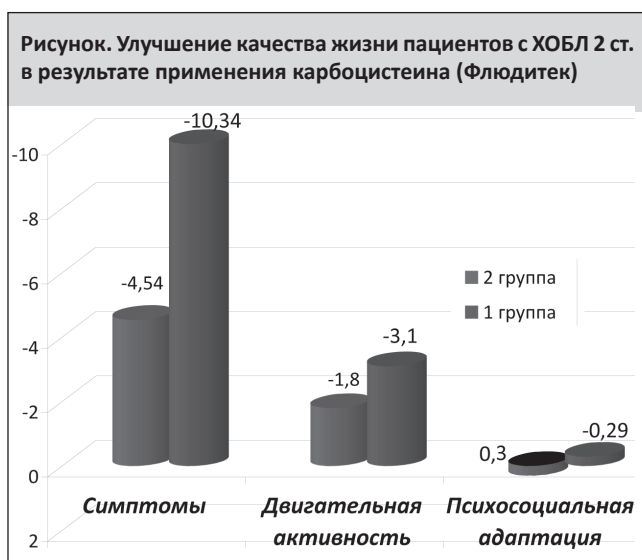
Положительное действие карбоцистеина у больных ХОБЛ 2 ст. подтверждается и при определении резистентности ЛНП к окислению на 2-й и 4-й месяцы лечения.

До начала лечения резистентность ЛНП к окислению *in vitro* у больных ХОБЛ 2 ст. была ниже, чем у здоровых людей (p < 0,05): уже через 0,5 часа после инкубации в присутствии CuSO₄ содержание МДА в ЛНП было повышено по сравнению с показателями здоровых лиц (табл. 2). После 2 месяцев лечения в обеих группах больных ХОБЛ 2 ст. отмечено повышение резистентности ЛНП к окислению, но значимой разницы между двумя группами отмечено не было (табл. 2). На 4-й месяц лечения больных ХОБЛ 2 ст. выявлено достоверное повышение резистентности ЛНП к окислению в группе пациентов 2. Так, в группе 2 больных ХОБЛ 2 ст., у которых после 2 месяцев лечения в стандартную терапию был включен Флюдитек 750 мг 3 раза в сутки, концентрация МДА в ЛНП после 0,5-, 1- и 2-часовой инкубации в присутствии ионов меди была на 29,32 и 30 %, а в группе 1 — на 26,16 и 23 % ниже, чем до начала терапии заболевания у наблюдаемых пациентов. Отмечено, что более выраженные изменения отмечены в группе больных ХОБЛ 2 ст., где наряду со стандартной терапией применяли карбоцистеин (табл. 2).

Оценивали влияние проводимой терапии на КЖ больных ХОБЛ 2 ст. на основе суммарного балла анкеты госпиталя св. Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ). При оценке исходных данных КЖ больных ХОБЛ 2 ст. отмечена корреляционная

зависимость от продолжительности заболевания, возраста больных и тяжести клинической симптоматики. В результате проведенного исследования было выявлено, что добавление препарата Флюдитек 750 мг 3 раза в сутки к стандартной терапии у группы 2 больных ХОБЛ приводит к более выраженному улучшению показателей КЖ, чем в группе пациентов 1 (см. рисунок).

Это выражалось в уменьшении кашля, одышки при физической нагрузке, увеличении физической и эмоциональной активности. Снизились негативные влияния болезни на выполнение производственной деятельности, появилась уверенность в проводимом лечении. О возможности существенно улучшить качество жизни больных ХОБЛ в результате использования карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией указывают ряд авторов [10, 14].





Выводы

Использование карбоцистеина (Флюдитек) в комбинации со стандартной терапией позволяет улучшить качество жизни больных ХОБЛ. Одной из причин положительного влияния карбоцистеина на клинику заболевания является его способность уменьшать окислительный стресс у больных ХОБЛ за счет подавления активности свободных радикалов, а значит, и эластазы в легочной ткани [7, 13]. У больных ХОБЛ исходно содержание продуктов ПОЛ было повышено, а резистентность ЛНП к окислению снижена. При лечении больных ХОБЛ 2 ст., у которых использовался карбоцистеин (Флюдитек) в комбинации со стандартной терапией, отмечали более выраженное снижение активности ПОЛ по сравнению с пациентами, не получавшими Флюдитек. Это подтверждается достоверным снижением концентрации первичных и вторичных продуктов липидной перекисидации, а также повышением активности ферментов антиоксидантной защиты и резистентности ЛНП к окислению у группы 2 больных ХОБЛ.

На наш взгляд, применение карбоцистеина (Флюдитек) у больных ХОБЛ является обязательной составляющей стандартной терапии при данном заболевании.

Литература

1. Амелина Е.А. Мукоактивная терапия / под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — М., 2006.
2. Вильчинская Н.В., Шуганов Е.Г., Распопина Н.А. // Врач. — 2004. — № 7. — С. 26–27.
3. Глобальная инициатива по ХОБЛ (пересмотр 2011 г.). — С. 39–41.
4. Кобылянский В.И. // Клиническая медицина. — 2006. — Т. 84, № 8. — С. 15.
5. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия больных ХОБЛ // Consilium Med. — 2001. — С. 7–8.
6. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепарин-содержащих В липопротеидов сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 3. — С. 6–9.
7. Трушенко Н.В., Чикина С.Ю. Мукорегуляторы в терапии заболеваний органов дыхания // Атмосфера (пульмонология и аллергология). — 2011. — № 4 (43). — С. 24–28.
8. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. — М., 2000. — С. 42.
9. Jones P.W. // Eur Respir Rev. — 1997. — Vol 7, № 42. — P. 46–49.
10. Banovic P., Jakusova L., Rosslerova V. Carbocysteine in the treatment of recurrent bronchitis in infants // Cesk. Pediatr. — 1992, Sept. — 47 (9). — P. 543–546.
11. Burge S., Wedricha J. A COPD exacerbation: definitions and classifications // Eur Resp J. — 2003. — 21 (Suppl 41). — P. 46–53.
12. Decramer M. Rutten — van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease // Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study (BRONCUS).
13. Hooper, Calvert J. Int. J. Chron. Obstruct // Pulmon. Dis. — 2008. — V. 3, № 4. — P. 659.
14. Jones P.W. // AM. Rev. Respir Dis. — 1992. — Vol. 145, №6. — P. 1321–1327.
15. Maccio A., Madeddu C., Panzone F. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory disease // Expert Opin pharmacother. — 2009; 10(4): 693–703.
16. Malhotra D., Thimmulappa R. Navas-Acien A. et al. Decline in NRF 2 — regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regular DJ-1 // Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 592–604.
17. Morice A.H. The epidemiology of chronic cough // Eur. Resp Rev. 2002; 12: p. 222–225.
18. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms // Cell Biochem. Biophys. 2005; 43: 167–188.
19. Schuh J., Fairclough G., Haschemeyer R. Oxygen — mediated heterogeneity of apolipoprotein B lipoprotein // Proc Natl. Acad. Sci. USA. 1978; 75: 3173–3179.
20. Yamaga M. Yasuda H. Yoshida M. Treatment and prevention of COPD exacerbation // Nippon Rinsho. 2007; 65(4): 734–739.
21. Yasuda H., Yamaya M., Sasari T. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Am. Geriatr. Soc. 2006; 54(2): 378–380.
22. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (Peace Study) a randomized placebo-controlled study // Lancet. 2008; 371: 2013–8.

Carbocysteine for the complex treatment of COPD

E.G. Shuganov¹, E.A. Shelest¹, T.Yu. Gneusheva¹, J.M. Salmasi², A.E. Shuganov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University

²N.I. Pirogov Russian National Research Medicine University

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases, which is based on persistent inflammation in the distal respiratory tract. COPD is characterized by rather rapid progression of bronchial obstruction, especially in case of inadequate treatment. Paper presents results of the study conducted to assess the impact of carbocysteine (Fluditec) on oxidative stress in COPD and quality of life in COPD patients, adding carbocysteine to the standard therapy of COPD.

Key words: COPD, oxidative stress, quality of life, carbocysteine.

