

# N-ацетилцистеин при хроническом бронхите

Роль муколитических препаратов в лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается дискутабельной. В некоторых европейских странах муколитики широко применяются, а в других странах (Великобритании, США, Австралии) они считаются неэффективными.

N-ацетилцистеин (N-АЦ) относится к муколитическим препаратам, а также обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Stein C. et al. был проведен мета-анализ исследований, оценивавших эффективность N-АЦ при приеме внутрь у больных ХОБЛ. В качестве основных результатов рассматривали влияние N-АЦ на клинические симптомы, частоту обострений, а также побочные эффекты.

## Материал и методы

Систематический поиск терминов "N-ацетилцистеин", "NAC", "флуимуцил", "бронхит" и сочетаний этих терминов был проведен в базах данных (Medline, Embase, Cochrane Library) без языковых ограничений. Для анализа отбирались рандомизированные исследования, в которых N-АЦ сравнивали с плацебо или с группой без лечения.

Относительная польза и относительный риск рассчитывались на основании 95% доверительного интервала (95% ДИ). Использовался также показатель "number needed to treat" (NNTT) – число больных, которых необходимо пролечить N-АЦ, чтобы получить положительный эффект (например, отсутствие обострений) до-

полнительно у одного пациента по сравнению с группой плацебо.

## Результаты

В результате поиска всего было обнаружено 39 исследований; 11 из них, опубликованные в период с 1976 по 1994 г., соответствовали критериям включения (остальные были неконтролируемыми или не содержали соответствующих данных по воздействию N-АЦ при приеме внутрь).

Во всех 11 исследованиях в общей сложности 2540 пациентов были рандомизированы в группы N-АЦ либо плацебо. Для анализа были доступны данные 2011 пациентов (79% из всех), из которых 996 человек принимали N-АЦ, а 1015 – плацебо. В среднем в одном исследовании N-АЦ принимал 91 пациент (от 10 до 258). Во всех исследованиях, за исключением трех, использовались таблетки плацебо и N-АЦ, одинаковые по форме, внешнему виду и вкусу.

N-АЦ во всех работах назначали внутрь два или три раза в день (400 или 600 мг/сут). Сроки лечения составляли: 4 нед (в одном небольшом исследовании), 12 нед (1 исследование), 20 нед (1 исследование), 22 нед (1 исследование), 24 нед (6 исследований), 23–32 нед (1 исследование).

## Характеристики пациентов

Все пациенты – взрослые больные хроническим бронхитом (ХОБЛ в соответствии с современной терминологией); из них курильщики (в том числе с курением в анамнезе) в разных исследованиях было от 72 до 100%.

Точно определить уровни риска не представлялось возможным, поскольку данные разных исследований в отношении факторов риска было сложно обобщить. Например, в качестве фак-

тора риска в одном из исследований приводятся только предыдущие госпитализации. Четыре исследования не сообщают о другом показателе риска – среднем числе обострений за предшествующий год. По результатам других 7 исследований оно составляло от 1 до 3 (в двух из них в опытной подгруппе обострений было больше трех за год).

Еще одним показателем риска могут быть данные функции внешнего дыхания (ФВД). Однако в двух работах не сообщается ни о ФВД, ни о количестве обострений до начала исследо-

**N-ацетилцистеин – муколитический препарат, обладающий также противовоспалительным и антиоксидантным действием.**

вания; в третьей сообщается о среднем числе обострений за предыдущий год, но нет данных ФВД. По результатам двух исследований средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составил <50% от должного значения.

## Предотвращение обострений

Обострение определялось в соответствии с клиническими симптомами (усиление кашля, гнойности мокроты и/или одышки). Данные об обострениях были доступны в 9 из 11 исследований: сообщалось об отсутствии обострений в течение 12–24 нед суммарно у 1456 пациентов. Во всех исследованиях процент пациентов без обострений в группе N-АЦ был выше, чем в группе плацебо. Эта разница достигла статистической значимости в двух самых больших исследованиях (48% от общего числа пациентов). Зависимость эффективности от продолжительности лечения или суммарной дозы N-АЦ доказана не была.

После объединения данных всех исследований, в которых имелась ин-

Подготовил канд. мед. наук Н.А. Вознесенский по материалу: Stein C. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 253.

формация об обострениях, выявлено статистически значимое различие между N-АЦ и плацебо. У 351 из 723 пациентов (48,5%), принимавших N-АЦ, в период исследования не было обострений; в группе плацебо не было обострений у 229 из 733 больных (31,2%). Относительная польза при применении N-АЦ составила 1,56 (95% ДИ 1,37–1,77); NNTT для профилактики обострений у 1 пациента составил 5,8 (95% ДИ 4,5–8,1).

Только в одном исследовании сообщалась частота госпитализаций из-за обострения. При использовании N-АЦ пришлось госпитализировать 4 из 258 пациентов (1,6%) в течение 24-недельного периода исследования, а при применении плацебо – 9 из 268 (3,4%). Различие не является статистически значимым: относительная польза 0,47 (95% ДИ 0,16–1,42), NNTT 55 (95% ДИ 23–121).

### Самооценка пациентов

В пяти исследованиях (n = 928) пациенты оценивали эффективность лечения.

Для анализа были объединены данные по пациентам, сообщившим об улучшении своего самочувствия. При использовании N-АЦ 286 из 466 пациентов (61,4%) сообщили об улучшении своего состояния, а при использовании плацебо – 160 из 462 (34,6%); разница в пользу N-АЦ статистически достоверна. Относительная польза при использовании N-АЦ составила 1,78 (95% ДИ 1,54–2,05); NNTT 3,7 (95% ДИ 3,0–4,9).

### Побочные эффекты

В 6 исследованиях (n = 1336) сообщалась информация о нежелательных побочных явлениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При использовании N-АЦ 68 из 665 пациентов (10,2%) жаловались на диспепсию, диарею или изжогу по сравнению с 73 из 671 (10,9%) в контрольной группе. Относительный риск при применении N-АЦ составил 0,96 (95% ДИ 0,70–1,30), т.е. N-АЦ достоверно не увеличивал частоту нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

10 исследований (n = 2441) содержали данные о выбытиях из исследования из-за нежелательных побочных явлений. По этой причине участие в исследовании прекратили 79 из 1207 пациентов (6,5%), принимавших N-АЦ, и 87 из 1234 пациентов (7,1%) группы плацебо. Относительный риск выбытия при приеме N-АЦ составил 0,92 (95% ДИ 0,69–1,23; различие недостоверно).

### Другие конечные точки

В пяти работах приводятся данные по динамике ОФВ<sub>1</sub> за время исследования. В одном 4-недельном исследовании у больных с тяжелой ХОБЛ зафиксировано статистически значимое улучшение ОФВ<sub>1</sub> при лечении N-АЦ – с 25 до 30% должного (при использовании плацебо улучшения не было).

В другом, более продолжительном (24 нед) исследовании у пациентов с легкой ХОБЛ выявлено статистически значимое улучшение ОФВ<sub>1</sub> (с 2,16 до 2,25 л) при приеме N-АЦ; в группе плацебо такого эффекта не наблюдалось. Авторы этого исследования пришли к выводу, что эффект слишком мал, чтобы считаться клинически значимым.

В трех других исследованиях лечение N-АЦ не повлияло на ОФВ<sub>1</sub>.

### Обсуждение

Основной вывод данного метаанализа состоит в том, что при лечении хронического бронхита пероральный N-АЦ более эффективен, чем плацебо, и при этом так же безопасен.

Назначение N-АЦ (400–600 мг/сут в течение 12–24 нед) 100 пациентам с хроническим бронхитом позволяет предотвратить обострение у 17 больных, у которых оно возникло бы в случае приема плацебо (NNTT 5,8). Кроме того, лечение N-АЦ приводит к улучшению состояния дополнительно у 26 пациентов (чего не произошло бы при приеме плацебо) (NNTT 3,8).

Не было обнаружено различий между N-АЦ и плацебо по частоте нежелательных явлений со стороны ЖКТ и по частоте прекращения их приема из-за побочных реакций.

Таким образом, на основании данных этого систематического обзора можно заключить, что прием N-АЦ в течение 3–6 мес оказывает благоприятное воздействие на пациентов, страдающих хроническим бронхитом.

Остается неясным, каким образом достигается это благотворное воздействие. Патогенез ХОБЛ связан с оксидантным стрессом. N-АЦ, будучи тиолсодержащим соединением, может выступать в роли антиоксиданта, способствуя продукции глутатиона – важного элемента легочной антиоксидантной защиты. Предполагается также, что N-АЦ может влиять на способность бактерий к адгезии, но вопрос о роли этих механизмов действия N-АЦ в обсуждаемом обзоре не рассматривается.

Однако необходимо ответить на вопросы о достоверности результатов данного метаанализа и об их клинической значимости.

Угрозой метаанализу является необъективность. Очевидно, что включение в метаанализ неточных данных ведет к неточным выводам. Опасность состоит и в переоценке результатов лечения. Таким образом, необходимо обеспечить анализ только достоверных данных.

Существует несколько причин необъективности клинических исследований: открытое назначение лечения или несоблюдение условий слепого исследования, малый размер выборки, низкое качество исследования; в случае метаанализа – языковые ограничения и учет повторных публикаций. В данном метаанализе был проведен систематический поиск без языковых ограничений, рассматривались только данные рандомизированных контролируемых исследований, из анализа были исключены повторные публикации. Таким образом, вероятность необъективности выбора была невелика. В большинстве исследований использовались неотличимые таблетки плацебо и N-АЦ. При критическом анализе было подтверждено приемлемое методологическое качество исходных исследований.

Однако вызывает беспокойство высокое число выбывших в некоторых

исследованиях. Большинство случаев выбытия из исследования (166 из 539 пациентов) было связано с нежелательными побочными явлениями (вне зависимости от группы – N-АЦ или плацебо). Поскольку для анализа эффективности не были доступны данные о выбывших пациентах, то нельзя исключить возможность связи между возросшей вероятностью побочных эффектов и недостаточной эффективностью N-АЦ.

Остаются нерешенными еще несколько вопросов, которые могут быть полезны при планировании будущих исследований. Во-первых, хотя и была предпринята попытка разделить пациентов по уровню риска,

из-за неоднородности исходных данных нельзя было сделать заключение об эффективности N-АЦ у больных с различным риском обострения и с разной степенью нарушения ФВД.

Во-вторых, требует уточнения клиническая значимость предотвращения обострений. Роль обострений как фактора, ускоряющего долгосрочное ухудшение показателей ФВД, не вполне доказана: одно исследование выявило такую зависимость, тогда как три проспективных исследования наличие такой связи не подтвердили. Обострения могут приводить к частым госпитализациям, которые значительно увеличивают стоимость лечения, а также являются предиктором неблагоприятного исхода ХОБЛ. Только в одном из исследований сообщается о частоте госпитализаций в связи с обострением: 3,4 и 1,6% при приеме плацебо или N-АЦ соответственно. При

этом показатель NNTT заставляет предположить, что для предотвращения госпитализации одного пациента следует пролечить N-АЦ 55 пациентов. Хотя этот результат статистически недостоверен, он потенциально имеет значение. Проблема состоит в том, что вероятность госпитализации низка, и для выявления статистически значимого влияния N-АЦ необходимы крупномасштабные исследования (>2500 пациентов) или метаанализ данных нескольких меньших исследований. Помимо оценки экономического эффекта от предотвращения госпи-

**У пациентов, страдающих хроническим бронхитом, N-ацетилцистеин при пероральном приеме в течение 3–6 мес приводит к значимому снижению риска обострений и уменьшению симптомов бронхита.**

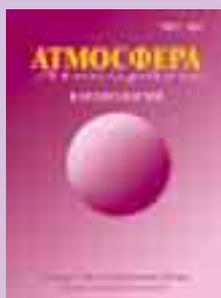
тализации, представляет интерес влияние N-АЦ на длительность временной нетрудоспособности и стоимость сопутствующей терапии.

В-третьих, в отношении клинической целесообразности важно обратить внимание на то, что наибольшая продолжительность исследования составляла всего 6 мес. В течение этого срока не было получено свидетельств какого-либо влияния продолжительности исследования или суммарной дозы N-АЦ на эффективность лечения, а также не увеличивался риск нежелательных действий лекарственного средства. Однако с профилактической целью пациентам, возможно, придется принимать N-АЦ постоянно или по крайней мере каждую зиму. Это диктует потребность в исследовании как благоприятных, так и нежелательных эффектов регулярного лечения N-АЦ в течение более длительного времени.

Наконец, вариабельность оценивавшихся в разных исследованиях конечных точек говорит о неуверенности ученых относительно того, какой результат наиболее информативен в данных клинических условиях. Так, не во всех исследованиях оценивалось предотвращение обострений. Кроме того, нет доказательств, что благотворное воздействие N-АЦ связано с существенными изменениями параметров ФВД, которые могут быть суррогатным маркером эффективности муколитиков при ХОБЛ. По мнению авторов, в данном клиническом контексте улучшение самочувствия пациентов может являться важным конечным результатом. Самочувствие улучшилось во время приема N-АЦ у 61,4% больных по сравнению с 34,6% среди пациентов, принимавших плацебо. Однако точно не известно, что означает “улучшение симптомов” для повседневной жизни больного, страдающего ХОБЛ, при этом ни в одном исследовании не анализировалось качество жизни. Можно лишь предположить, что “улучшение симптомов” является показателем большей удовлетворенности или более высокого качества жизни.

### Заключение

На основании данных систематического обзора контролируемых исследований Stey C. et al. делают вывод, что пероральный прием N-ацетилцистеина в течение 3–6 мес пациентами, страдающими хроническим бронхитом, хорошо переносится, сопровождается статистически значимым снижением риска обострений и значительным уменьшением симптомов бронхита. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 44 руб., на один номер – 22 руб. Подписной индекс 81609.