

Влияние длительного приема N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ

С.Н. Авдеев

Развитие обострений заболевания является характерной чертой течения **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ), причем частота обострений увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [1]. Обострение ХОБЛ служит одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [2]. Частое развитие обострений ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [3], к значимому снижению качества жизни больных [4] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [2]. Тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОБЛ [5].

Именно поэтому предотвращение развития обострений – одна из важнейших задач ведения больных ХОБЛ [6]. К лекарственным средствам и вмешательствам, у которых доказана способность снижать риск обострений ХОБЛ, относятся: вакцинация, физическая реабилитация, **ингаляционные глюкокортикостероиды** (ИГКС), антихолинергические препараты длительного действия, комбинированные препараты (ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия) [7]. Данная статья посвящена влиянию на частоту обострений ХОБЛ **N-ацетилцистеина** (N-АЦ, Флуимуцила) – препарата с антиоксидантными и муколитическими свойствами.

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства N-АЦ

N-АЦ обладает прямыми и косвенными антиоксидантными свойствами. Прямые антиоксидантные эффекты N-АЦ связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов, а косвенные – с его ролью предшественника глутатиона [8].

Глутатион (трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина) является центральным фактором защиты против токсичных агентов – эндогенных (продукты клеточного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных (оксид азота, оксид серы, другие компоненты табачного дыма и поллютанты). Сульфгидрильная группа

цистеина нейтрализует данные агенты. Глутатион содержится в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [9], однако наивысшая его концентрация (в 100 раз выше, чем в плазме) достигается в жидкости, покрывающей эпителий [10].

Синтез глутатиона происходит в основном в печени и в легких. N-АЦ выступает в роли предшественника глутатиона, так как он довольно легко проникает в клетки, где путем деацетилизации превращается в цистеин. В то же время назначение активного цистеина невозможно: L-цистеин не достигает клеток вследствие низкой кишечной абсорбции, плохой растворимости в воде и быстрого метаболизма в кишечнике. Не могут служить предшественниками глутатиона и другие дериваты цистеина, в которых сульфгидрильные группы заблокированы (карбоксиметилцистеин).

N-АЦ (Флуимуцил) является одним из наиболее хорошо изученных антиоксидантных препаратов при ХОБЛ. **Доказанные антиоксидантные эффекты N-АЦ у больных ХОБЛ:**

1) in vitro:

- уменьшает индуцированное H_2O_2 повреждение эпителиальных клеток;
- противодействует повреждению различных клеток легких компонентами табачного дыма;
- предотвращает инактивацию α_1 -ингибитора протеиназ;
- снижает активность ядерного фактора κB ;
- уменьшает экспрессию интерлейкина-8, индуцированную фактором α некроза опухолей;

2) in vivo:

- является предшественником глутатиона и “ловушкой” свободных радикалов;
- увеличивает концентрацию глутатиона в дыхательных путях;
- снижает продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, альвеолярными макрофагами, фибробластами;
- уменьшает в бронхоальвеолярной жидкости у курильщиков уровни лактоферрина и эозинофильного катионного протеина, тормозит хемотаксис нейтрофилов;
- снижает уровни миелопероксидазы и эластазы в сыворотке крови у курильщиков.

В нескольких исследованиях было показано, что прием N-АЦ приводит к уменьшению числа обострений ХОБЛ. Предполагается, что данный эффект является результатом способности N-АЦ восстанавливать внутриклеточный пул

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зам. директора НИИ пульмонологии Росздрава.

глутатиона. Кроме того, возможно, что и муколитический эффект N-АЦ играет определенную роль в предотвращении развития обострений [11].

Влияние N-АЦ на частоту обострений ХОБЛ

Данные метаанализов

Снижение частоты обострений ХОБЛ и хронического бронхита (ХБ) на фоне длительной терапии N-АЦ показано как минимум в 12 **рандомизированных контролируемых исследованиях** (РКИ), включавших суммарно более 2000 больных. Данные этих исследований были подвергнуты метаанализу тремя независимыми группами экспертов [12–14].

В **метаанализ Stey C. et al.** [12] было включено 11 исследований ($n = 2011$), опубликованных в 1976–1994 годах. Больные в этих исследованиях получали N-АЦ в дозе 400–600 мг/сут в течение 12–24 нед. В 9 отобранных исследованиях должного качества не имели обострений за период наблюдения 48,5% (351 из 723) больных, получавших N-АЦ, по сравнению с 31,2% (229 из 733) больных, принимавших плацебо. Относительная польза от приема N-АЦ составила 1,56 с 95% доверительным интервалом (ДИ) 1,37–1,77; NNT (число больных, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 обострения) равнялось 5,8.

В **метаанализе Grandjean E.M. et al.** было проанализировано 9 РКИ ($n = 1408$), в которых пациенты с ХБ и ХОБЛ принимали N-АЦ в дозах 400–1200 мг/сут или плацебо в течение 3–6 мес [13]. В результате было сделано заключение о преимуществе N-АЦ перед плацебо по влиянию на число обострений: среднее различие между группами больных составило $-0,32$ (95% ДИ $-0,50 \dots -0,18$), т.е. при терапии N-АЦ наблюдалось уменьшение числа обострений на 23%.

Задачей **метаанализа Poole P.J., Black P.N.** была оценка влияния муколитической терапии на число обострений ХБ и ХОБЛ [14]. В данную работу было включено 23 РКИ, проведенных в 1976–1999 годах ($n = 4143$), из них 12 РКИ сравнивали эффекты N-АЦ и плацебо. Этот метаанализ подтвердил выводы 2 предыдущих работ: на фоне терапии N-АЦ число обострений значительно уменьшилось, различие составило $-0,07$ эпизода на 1 больного в месяц (95% ДИ $0,08-0,05$; $p < 0,0001$). При средней частоте обострений в группах контроля 2,7 в год общее снижение частоты обострений на фоне терапии N-АЦ составило 29%, NNT = 6.

Данные исследования BRONCUS

Наиболее продолжительным исследованием эффективности N-АЦ при ХОБЛ стало многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование BRONCUS (The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study), в котором N-АЦ применяли у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в течение 3 лет [15, 16]. В данное исследование были включены 523 больных

ХОБЛ, у которых средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил $1,65 \pm 0,38$ л, а доля больных с III стадией ХОБЛ по GOLD равнялась 24%. N-АЦ (600 мг/сут) принимали 256 человек, а плацебо – 267, при этом пациентам разрешали продолжать терапию, начатую до рандомизации (около 70% больных принимали ИГКС).

Число обострений на 1 больного в год не отличалось между группами N-АЦ и плацебо, составив $1,25 \pm 1,35$ против $1,31 \pm 1,39$, относительный риск (ОР) 0,99; $p = 0,85$. Однако среди больных, не принимавших ИГКС ($n = 155$), риск развития обострений был значительно ниже на фоне приема N-АЦ по сравнению с группой плацебо: $0,96 \pm 1,36$ против $1,29 \pm 1,46$; ОР 0,79 (95% ДИ $0,631-0,989$); $p = 0,04$. Таким образом, терапия N-АЦ приводила к уменьшению на 21% частоты обострений ХОБЛ у больных, не получавших ИГКС.

Ежегодное снижение $ОФВ_1$ оказалось сходным в группах N-АЦ и плацебо (56 ± 6 и 47 ± 6 мл/год). Динамика жизненной емкости легких (ЖЕЛ) также не отличалась между группами (снижение на 60 ± 12 мл/год). Однако при отдельном анализе данных пациентов с III стадией ХОБЛ оказалось, что различия в динамике $ОФВ_1$ на протяжении всего периода исследования составили 94 мл в пользу группы N-АЦ ($p = 0,036$), а в динамике ЖЕЛ – 187 мл ($p = 0,024$).

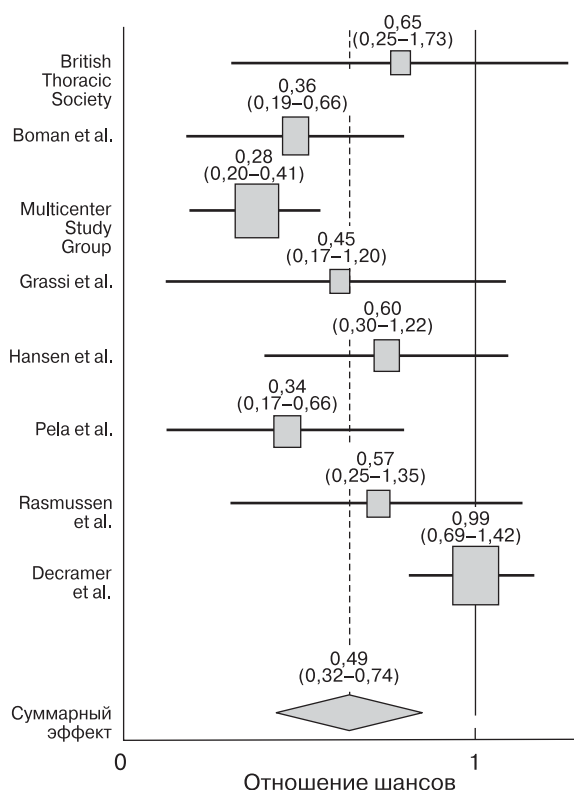
Данные метаанализа Sutherland E. et al.

В метаанализ Sutherland E. et al. (2006 г.) были включены РКИ длительностью не менее 3 мес, в которых сравнивалось влияние N-АЦ и стандартной терапии на число обострений у больных ХОБЛ [17]. Дополнительной целью работы был анализ эффективности N-АЦ в зависимости от приема больными других препаратов (в первую очередь ИГКС) и от статуса курения.

Из 39 исследований было отобрано 8 РКИ ($n = 2214$), удовлетворявших всем предъявляемым требованиям. $ОФВ_1$ у пациентов составлял 29–81% от должного, доля курильщиков – 23–95%. Длительность исследований варьировала от 5 мес до 3 лет, дозы N-АЦ – от 400 до 1200 мг/сут. В большинстве РКИ критерии обострения ХОБЛ включали усиление кашля и повышение “гнойности” мокроты, что в полной мере соответствует современному определению обострения ХОБЛ [6].

Минимальный эффект N-АЦ в отношении обострений был выявлен в исследовании BRONCUS – отношение шансов (ОШ) составило 0,99, максимальный – в исследовании Multicenter Study Group (ОШ 0,28) [18]. В целом же прием N-АЦ приводил к уменьшению числа обострений ХОБЛ на 50%: ОШ возникновения ≥ 1 обострения в течение 6 мес равнялось 0,49 (95% ДИ $0,32-0,74$); $p = 0,001$ (рисунок).

Всего из 1820 больных ХОБЛ, завершивших исследование, 900 пациентов принимали N-АЦ, а 920 – плацебо. В группе N-АЦ 57% пациентов перенесли хотя бы 1 обост-



Влияние N-АЦ на отношение шансов развития обострений у больных ХОБЛ: данные исследований, вошедших в метаанализ Sutherland E. et al., 2006, и суммарный эффект (в скобках приведены 95% ДИ).

рение, а у 43% обострений не было (в группе плацебо – 71 и 29%). Таким образом, абсолютное снижение риска обострений при терапии N-АЦ составило 0,14, а NNT – 7.

В метаанализе не было установлено взаимосвязи между исходным уровнем ОФВ₁ и эффективностью N-АЦ – корреляция была слабой и статистически недостоверной.

Влияние фактора курения на эффективность N-АЦ также было изучено в данной работе. С учетом того, что в трех исследованиях [18–20], в которых более 50% больных были активными курильщиками, был показан достоверный протективный эффект N-АЦ в отношении обострений (ОШ 0,36; $p < 0,001$), можно сделать вывод о том, что продолжающееся курение не уменьшает способность N-АЦ предотвращать возникновение обострений ХОБЛ.

Все анализируемые исследования (кроме [16] и [21]) были проведены до начала широкого использования ИГКС у больных ХОБЛ. Для выяснения влияния ИГКС на эффекты N-АЦ был проведен дополнительный анализ, при этом из общей когорты больных были исключены больные из исследований [16] и [21], принимавшие ИГКС. Оказалось, что у больных, не принимающих ИГКС, N-АЦ приводит к более значимому снижению частоты обострений (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,32–0,54; $p < 0,0001$), чем в общей когорте. По всей видимости, одновременный прием ИГКС уменьшает протективный эффект N-АЦ в отношении обострений ХОБЛ.

Перспективы использования N-АЦ у больных ХОБЛ

Длительный прием N-АЦ приводит к снижению частоты обострений ХОБЛ. Лишь в одном из последних исследований (BRONCUS) данный эффект не был показан, однако подобная “неэффективность” N-АЦ объясняется тем, что большинство больных в этом исследовании одновременно использовали ИГКС, а эти препараты сами по себе уменьшают число обострений ХОБЛ [22]. Механизмы действия, благодаря которым N-АЦ и ИГКС приводят к уменьшению риска обострений, могут существенно различаться [23]. Необходимо подчеркнуть, что современные руководства рекомендуют использовать ИГКС у больных тяжелой ХОБЛ (ОФВ₁ <50% от должного) при наличии частых обострений (более 2 раз в год) [1]. С другой стороны, N-АЦ может быть назначен на более ранних стадиях ХОБЛ, а также больным тяжелой ХОБЛ, которым по разным причинам терапия ИГКС не показана.

Существует еще один аспект, влияющий на эффективность N-АЦ – зависимость эффекта от дозы препарата. Так, уменьшение числа госпитализаций было отмечено только у больных ХОБЛ, получавших N-АЦ в дозах более 400 мг/сут, и выраженность данного эффекта увеличивалась с повышением дозы [24].

В двойном слепом РКИ изучалось влияние длительной терапии N-АЦ на маркеры оксидативного стресса у больных ХОБЛ [25]. В исследование были включены 44 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ около 60%), из них половина в течение 1 года получали N-АЦ в дозе 600 мг/сут, а другая половина – плацебо. В первые 6 мес терапии N-АЦ содержание H₂O₂ в конденсате выдыхаемого воздуха практически не менялось, и только через 9 мес терапии снижалось в 2,3 раза, а через 12 мес – в 2,6 раза. В другом исследовании (55 больных ХОБЛ, средний ОФВ₁ около 60%) терапия более высокими дозами N-АЦ (1200 мг/сут) привела к снижению уровня H₂O₂ в конденсате выдыхаемого воздуха уже через 15 дней терапии [26], что свидетельствует в пользу дозозависимого влияния N-АЦ на маркеры оксидативного стресса.

Приведенные клинические и лабораторные данные свидетельствуют о том, что более высокие дозы N-АЦ (1200–1800 мг/сут) могут быть более эффективными, чем стандартные дозы (400–600 мг/сут). Однако исследования, посвященные эффективности длительного приема высоких доз N-АЦ у больных ХОБЛ, пока не проводились.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006 // www.goldcopd.org.
2. Stanford R.H. et al. // Treat. Respir. Med. 2006. V. 5. P. 343.
3. Donaldson G.C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 847.
4. Seemungal T.A.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 151. P. 1418.
5. Seneff M.G. et al. // JAMA. 1995. V. 274. P. 1852.
6. Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
7. Scott S. et al. // Thorax. 2006. V. 61. P. 440.

8. Moldeus P. et al. // Respiration. 1986. V. 50. P. 31.
9. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford, 1999.
10. van der Vliet A. et al. // Amer. J. Physiol. 1999. V. 276. P. 289.
11. Verstraeten J.M. et al. // Acta Tuberc. Pneumol. Belg. 1979. V. 70. P. 71.
12. Stey C. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 253.
13. Grandjean E.M. et al. // Clin. Ther. 2000. V. 22. P. 209.
14. Poole P.J., Black P.N. // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1271.
15. Decramer M. et al. // Eur. Respir. J. 2001. V. 17. P. 329.
16. Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 1552.
17. Sutherland E.R. et al. // Journal of COPD. 2006. V. 3. P. 195.
18. Multicenter Study Group // Eur. J. Respir. Dis. 1980. V. 61. Suppl. III. P. 93.
19. Boman G. et al. // Eur. J. Respir. Dis. 1983. V. 64. P. 405.
20. Hansen N.C. et al. // Respir. Med. 1994. V. 88. P. 531.
21. Pela R. et al. // Respiration. 1999. V. 66. P. 495.
22. Alsaedi A. et al. // Amer. J. Med. 2002. V. 113. P. 59.
23. Van Overveld F.J. et al. // J. Physiol. Pharmacol. 2005. V. 56. Suppl. 4. P. 135.
24. Gerrits C.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 795.
25. Kasielski M., Nowak D. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 448.
26. De Benedetto F. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 725. ●

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"

Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной



Настоящее руководство подготовлено коллективом сотрудников Института неврологии РАМН – ведущих специалистов страны в области цереброваскулярных заболеваний. Представлено современное состояние ангионеврологии как самостоятельного раздела клинической неврологии и нейронаук, дана исчерпывающая информация о фундаментальных (патофизиология, патоморфология, молекулярная генетика) и клинических аспектах нарушений мозгового кровообращения, а также обобщен собственный многолетний опыт авторов по наиболее актуальным проблемам эпидемиологии, диагностики, лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Руководство подытоживает развитие ангионеврологии в XX столетии, представляет ее сегодняшний уровень и перспективы на ближайшие годы. Особое внимание уделено новейшим медицинским технологиям (нейро- и ангиовизуализация, гемореология, ангиохирургия и реабилитация, ДНК-диагностика и др.). 368 с., ил.

Для неврологов, кардиологов, нейрохирургов, реабилитологов, специалистов в области функциональной и лучевой диагностики, а также врачей других специальностей, интересующихся проблемами сосудистой патологии мозга.



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина, проф. А.И. Синопальникова

В настоящих клинических рекомендациях освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru