

Влияние Флуимуцила (N-ацетилцистеина) в составе комплексной терапии на частоту обострений ХОБЛ

Роль оксидативного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) подтверждена многими исследованиями. Активные формы кислорода не только оказывают повреждающее действие на ткани легких, но и нарушают местный иммунный ответ. Повторяющиеся обострения ускоряют прогрессирование ХОБЛ и падение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Имеются данные о том, что применение лекарственных препаратов, обладающих антиоксидантной активностью, может модулировать защитные механизмы и обеспечивать профилактический эффект в отношении обострений ХОБЛ, а также замедлять ухудшение функции внешнего дыхания (ФВД).

Такие результаты, в частности, получены относительно **Флуимуцила** (N-ацетилцистеина), который применяется при ХОБЛ в качестве муколитического средства. В ряде исследований была продемонстрирована способность Флуимуцила уменьшать частоту и продолжительность обострений хронического бронхита, а также замедлять снижение показателей ФВД при тяжелой ХОБЛ. В исследовании Bachh A.A. et al. изучалось влияние длительного курса Флуимуцила на частоту обострений и показатели ФВД у больных ХОБЛ в течение 1 года наблюдения.

Дизайн исследования

В рандомизированное плацебоконтролируемое одинарное слепое исследование было включено 100 больных ХОБЛ.

Критериями включения служили:

- подтвержденный в соответствии с критериями GOLD диагноз ХОБЛ;
- ОФВ₁ после приема бронхолитика 30–80% от должного;
- возраст старше 50 лет;
- анамнез курения;
- не менее 2 обострений ХОБЛ в год в течение последних 2 лет;
- прирост ОФВ₁ <12% от должного после ингаляции 400 мкг сальбутамола.

Критериями исключения были:

- наличие бронхиальной астмы, аллергического ринита, других респираторных заболеваний;
- непереносимость N-ацетилцистеина;
- длительный прием N-ацетилцистеина до включения в исследование;

- застойная сердечная недостаточность;
- постоянный прием пероральных глюкокортикостероидов.

Пациенты были рандомизированы на две равные группы:

- Флуимуцил (N-ацетилцистеин) 600 мг 1 раз в сутки в течение 4 мес;
- плацебо в аналогичном режиме.

Пациенты получали также обычные препараты для лечения ХОБЛ в соответствии с тяжестью заболевания; если пациент исходно принимал ингаляционные глюкокортикостероиды, то их доза оставалась постоянной на протяжении всего исследования.

Помимо стандартного обследования при включении в исследование больным выполнялись спирометрия и бронходилатационный тест с сальбутамолом (400 мкг). Наблюдение продолжалось в течение 1 года, при этом на каждом визите (с интервалом в 2 мес) помимо физического обследования повторяли исследование ФВД (в случае развития обострения ХОБЛ спирометрию проводили через 6 нед).

Основной конечной точкой были случаи обострения ХОБЛ, в том числе потребовавшие госпитализации. Под обострением ХОБЛ понимали усиление одышки и/или кашля в сочетании с изменением количества и характера мокроты, которое продолжается не менее 3 дней и заставляет обратиться за медицинской помощью.

Результаты исследования

Исходно группы Флуимуцила и плацебо достоверно не различались по возрасту пациентов, соотношению полов, статусу курения, тяжести ХОБЛ (ОФВ₁ составлял около 50% от должного) и числу обострений ХОБЛ за последние 2 года (табл. 1). В среднем пациенты переносили более 2 обострений ХОБЛ в год. Группы также не отличались по использовавшейся терапии, в том числе ингаляционными глюкокортикостероидами (табл. 2). Из бронхолитиков чаще всего применялся теofilлин, затем следовали антихолинергические препараты и β_2 -агонисты короткого действия; обращает на себя внимание довольно высокая частота использования β_2 -агонистов длительного действия.

Частота обострений ХОБЛ в течение 12 мес наблюдения оказалась достоверно меньше на фоне лечения Флуи-

Таблица 1. Исходные характеристики групп

Характеристики	Группа N-ацетил-цистеина	Группа плацебо
Возраст, годы	62,6 ± 6,2	60,1 ± 7,3
Мужчины/женщины	38/12	40/10
Стаж курения, пачек-лет	42,1 ± 7,1	46,1 ± 8,2
Число обострений ХОБЛ за последние 2 года	4,6 ± 1,6	4,8 ± 1,2
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % от должного	52,1 ± 10,1	51,3 ± 9,6
Прирост ОФВ ₁ в тесте с сальбутамолом, %	6,6 ± 3,2	5,9 ± 2,3

Таблица 2. Препараты, применявшиеся для лечения ХОБЛ (% пациентов)

Препараты	Группа N-ацетил-цистеина	Группа плацебо
Теофиллин	76	64
Антихолинергические препараты	60	50
β ₂ -агонисты короткого действия	48	40
β ₂ -агонисты длительного действия	36	40
Ингаляционные глюкокортикостероиды	20	16

муцилом (рисунок). В группе Флуимуцила перенесли хотя бы 1 обострение ХОБЛ 25 больных (50%), тогда как в группе плацебо – 38 (76%); эти различия были клинически значимыми и достоверными ($p < 0,01$). Два и более обострения наблюдались у 15 больных (30%) в группе N-ацетилцистеина и у 18 (36%) – в группе плацебо (различие недостоверно). Общее число госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ составило 37 у больных, принимавших Флуимуцил, и 55 при приеме плацебо ($p < 0,05$).

Улучшение параметров ФВД за время лечения было более выраженным в группе Флуимуцила. Прирост ОФВ₁ за 12 мес составил в среднем $4,6 \pm 1,8\%$ от должного (в группе плацебо – $3,9 \pm 1,6\%$), увеличение среднеекспираторного форсированного потока – $3,1 \pm 1,2$ и $2,6 \pm 1,0\%$ от должного ($p < 0,05$).



Частота обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций в течение 12 мес на фоне лечения Флуимуцилом или плацебо.

Серьезных нежелательных эффектов при приеме Флуимуцила не отмечалось.

Обсуждение

Хроническая гиперсекреция слизи достоверно связана с высоким риском госпитализации больных ХОБЛ [1]. Гиперсекреция слизи сочетается при ХОБЛ с нарушениями мукоцилиарного транспорта и бактериальной колонизацией дыхательных путей. N-ацетилцистеин может влиять на эти факторы риска обострения, оказывая муколитическое действие и предупреждая адгезию бактерий к клеткам эпителия [2]. Кроме того, N-ацетилцистеин обладает прямым (за счет свободных тиоловых групп) и косвенным (как предшественник глутатиона) антиоксидантным эффектом, защищая дыхательные пути от повреждения различными экзо- и эндогенными токсическими агентами [3].

В исследовании Bachh A.A. et al. продемонстрировано, что длительный (в течение 4 мес) прием N-ацетилцистеина (Флуимуцила) уменьшает частоту обострений ХОБЛ и обусловленных ими госпитализаций в течение 12 мес, а также улучшает функциональные показатели легких. Авторами показан достоверный прирост ОФВ₁ в течение 1 года на 4,6% по сравнению с должным уровнем. Аналогичные результаты (увеличение ОФВ₁ на 5 и 4% при лечении Флуимуцилом) были получены еще в двух исследованиях [4, 5], хотя в некоторых других работах влияния N-ацетилцистеина на параметры ФВД отмечено не было.

Показанное авторами снижение риска обострений ХОБЛ на 26% при приеме Флуимуцила согласуется с данными метаанализа [6], в котором частота обострений при приеме N-ацетилцистеина уменьшалась на 23% (продолжительность исследований, включенных в анализ, не превышала 6 мес). Риск госпитализации в связи с обострением ХОБЛ при терапии Флуимуцилом уменьшался на 33%, что совпадает с выводами исследования Gerrits et al. (снижение риска повторных госпитализаций приблизительно на 30%) [7].

Решение о назначении больным ХОБЛ профилактического курса N-ацетилцистеина длительностью 3–6 мес должно приниматься взвешенно, с учетом стоимости такого курса и потенциальной выгоды от предотвращения обострений ХОБЛ. Фармакоэкономическая эффективность профилактического приема N-ацетилцистеина в настоящее время изучается. Снижение частоты обострений ХОБЛ было более выраженным в исследованиях длительностью до 3 мес (снижение на 0,13 случая на пациента в месяц) по сравнению с более продолжительными исследованиями (снижение на 0,06 случая на пациента в месяц). Это позволяет предположить, что профилактический эффект Флуимуцила развивается достаточно быстро и в последующем не усиливается [8].

Заключение

Bachh A.A. et al. продемонстрировали, что профилактический прием на протяжении 4 мес Флуимуцила

(N-ацетилцистеина) достоверно снижает риск обострений ХОБЛ в течение 1 года и улучшает функциональные показатели легких. Дальнейшие контролируемые исследования должны оценить фармакоэкономическую эффективность такого подхода к профилактике обострений ХОБЛ, а также роль муколитических препаратов в терапии обострения ХОБЛ.

Список литературы

1. Vestbo J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 1530.

2. Riise G.C. et al. // Respiration. 2000. V. 67. P. 552.
3. Modeus P. et al. // Respiration. 1986. V. 50. P. 31.
4. Aylward M. et al. // Eur. J. Respir. Dis. 1980. V. 61. Suppl. 111. P. 81.
5. Multicentre Study Group // Eur. J. Respir. Dis. 1980. V. 61. Suppl. 111. P. 93.
6. Grandjean E.M. et al. // Clin. Ther. 2000. V. 22. P. 209.
7. Gerrits C.M.J.M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. P. 705.
8. Poole P.J. et al. // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1.

Подготовил к.м.н. Н.А. Вознесенский по материалам:
Bachh A.A. et al. Effect of oral N-acetylcysteine in COPD –
a randomised controlled trial // JK-Practitioner. 2007.
V. 14. № 1. P. 12

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



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