

Влияние высоких доз N-ацетилцистеина на качество жизни у больных ХОБЛ

В.А. Капустина, С.И. Овчаренко

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено нарастающим загрязнением окружающей среды, распространением курения табака и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями. По приблизительным оценкам, во всем мире ХОБЛ страдает около 210 млн. человек. В настоящее время болезнь поражает мужчин и женщин практически с одинаковой частотой, что связывают с возросшим потреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем доходов и повышением риска воздействия загрязненного воздуха внутри помещений в странах с низким уровнем доходов (в результате использования твердого топлива для приготовления пищи и обогрева). Каждые десять секунд от ХОБЛ в мире умирает один человек. По прогнозам, если не будут приняты меры против факторов риска (прежде всего, табачного дыма), общая смертность от ХОБЛ в ближайшие 10 лет возрастет более чем на 30% и это заболевание займет третье место среди причин смерти в мире [1–3].

ХОБЛ характеризуется ограничением воздушного потока, связанным с абнормальным воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы, которое обратимо не полностью и имеет неуклонно прогрессирующий характер [1, 2]. Хотя заболевание поражает преимущественно легкие, воспаление носит и системный характер, приводя к развитию таких значимых системных проявлений, как кахексия, потеря скелетной мускулатуры, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, анемия, остеопороз и депрессия, что существенно ухудшает качество жизни (КЖ) больных [4].

Согласно рекомендациям GOLD основными препаратами для лечения ХОБЛ являются бронходилататоры длительного действия, а при утяжелении заболевания – снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) <50% от должного и при повторяющихся обострениях к ним добавляются ингаляционные глюкокортикостероиды. Однако лекарственные препараты, влияющие на воспаление при ХОБЛ, еще не разработаны.

Особую роль в патогенезе ХОБЛ играет окислительный стресс, представляющий собой дисбаланс между оксидантами, выделяющимися из активированных клеток воспаления (макрофагов и нейтрофилов) под действием сигаретного дыма, и эндогенными антиоксидантами в сторону преобладания оксидантов [5]. Начавшийся окислительный стресс сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеаз, стимуляцией секреции слизи и эксудации плазмы (рис. 1). Весьма актуальным является изучение антиоксидантных препаратов, влияющих на окислительные процессы в легких.

Хотя ХОБЛ у разных людей протекает по-разному, общим является прогрессирование болезни, особенно если на пациента продолжают действовать патогенные факторы. Если для врача одной из главных задач при ведении больных ХОБЛ становится замедление прогрессирования заболевания, то для пациента на первый план выступает улучшение самочувствия и всех параметров, входящих в понятие **качества жизни**. В медицинском понимании этот термин тесно связан с определением здоровья, принятым Всемирной организацией здравоохранения еще в 1948 г., однако универсального определения КЖ до сих пор не существует. Оценка КЖ зависит как от физического, так и от психического и эмоционального состояния человека, а также от уровня его независимости, общественного положения, личных представлений и состояния окружающей среды. Данный показатель включает в себя также способность пациента адаптироваться к проявлениям болезни. Краткое и доступное определение КЖ дано НИИ пульмонологии ФМБА России: это степень комфортности человека внутри себя и в рамках общества, в котором он живет [6].

Инструментами для количественной оценки такого субъективного понятия, как КЖ, служат вопросники, разработанные ведущими экспертами в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP) и дающие врачу представление о состоянии больного в целом. Вопросники подразделяются на общие, применяемые как у здоровых лиц, так и у больных независимо от нозологии, и специальные, разработанные для определенных заболеваний.

В клинической практике для изучения КЖ широко используются такие валидизированные вопросники, как **краткий вопросник оценки статуса здоровья** (офици-

Кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова.

Валентина Андреевна Капустина – аспирант.

Светлана Ивановна Овчаренко – профессор, докт. мед. наук.

альный русскоязычный аналог Short Form Medical Outcomes Study, SF-36) [7–9] и **респираторный вопросник клиники святого Георгия** (русскоязычная версия St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [10, 11]. Эти вопросники заполняются больными самостоятельно, а результаты анкетирования анализируются при помощи компьютера.

Вопросник SF-36 состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал:

- физическая активность (ФА) – оценивает физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок;
- роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ) – характеризует степень ограничения повседневной деятельности из-за проблем с физическим здоровьем;
- интенсивность боли (Б) – оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью;
- общее состояние здоровья (ОЗ) – оценка общего состояния здоровья;
- жизненная активность (ЖА) – подразумевает оценку ощущения пациентом себя полным сил и энергии;
- социальная активность (СА) – удовлетворенность общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе;
- роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ) – оценка степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности, включая большие затраты времени на ее выполнение, уменьшение объема сделанной работы или снижение ее качества;
- психическое здоровье (ПЗ) – характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий уровень положительных эмоций.

Физический статус пациента характеризуют 5 шкал (ФА, РФ, Б, ОЗ, ЖА), психосоциальный статус оценивается также по 5 шкалам (РЭ, СА, ПЗ, ОЗ и ЖА), причем два последних показателя (ОЗ и ЖА) определяются как физическим, так и психическим статусом человека. Чем выше показатель по каждой шкале, тем лучше КЖ по этому параметру, а максимальное значение для каждой из шкал равно 100 баллам (что соответствует полному отсутствию ограничений или нарушений здоровья). Общий вопросник SF-36 является инструментом, позволяющим в наибольшей степени оценивать взаимосвязь КЖ с социальным статусом, психическим здоровьем и общим благополучием человека [12].

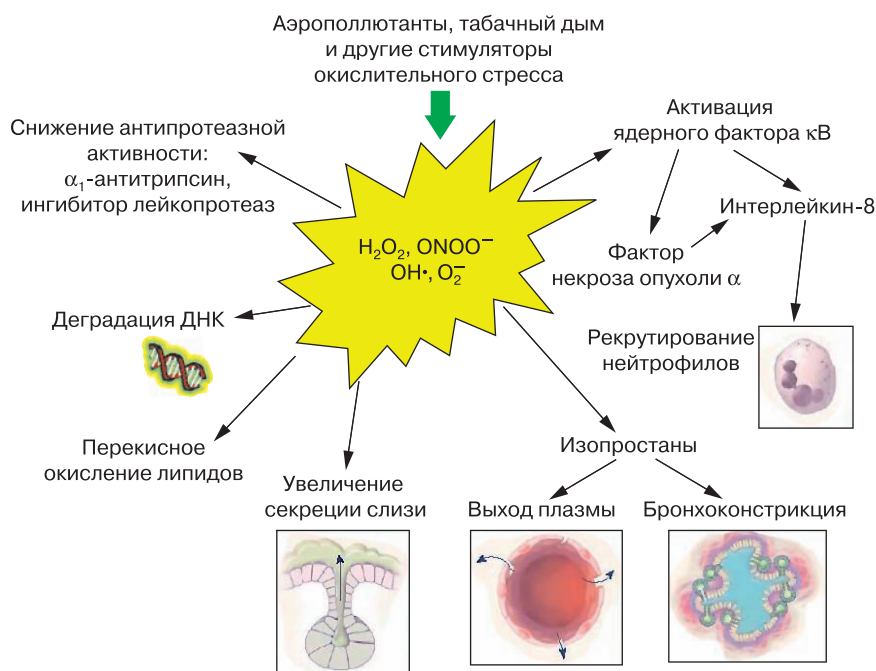


Рис. 1. Модель окислительного стресса (по P. Barnes, 2001).

Специальный вопросник SGRQ, оценивающий КЖ у больных респираторными заболеваниями, включает 76 вопросов. Ответы на них отражают субъективную оценку пациентом респираторных нарушений, физической активности и ее ограничений, психосоциальной адаптации, влияния статуса здоровья на трудовую и повседневную деятельность, эмоционального восприятия болезни, отношений с близкими людьми, потребности в лечении и прогноза заболевания. Для оценки КЖ используется 4 обобщенных шкалы (домена):

- “симптомы” – оценка пациентом степени выраженности клинических признаков заболевания;
- “активность” – оценка пациентом степени ограничения физической активности, обусловленной заболеванием;
- “влияние” – оценка пациентом выраженности психологических и социальных проблем в результате заболевания;
- “сумма” – общий показатель, характеризующий в целом негативное влияние заболевания на КЖ.

Оценка каждого домена производится по 100-балльной шкале, причем оценочные критерии являются обратными: чем выше балл, тем более сильное негативное влияние оказывает болезнь на КЖ пациента. Вопросник SGRQ позволяет рассчитывать КЖ как в целом, так и отдельно по каждой из трех шкал. В исследованиях, оценивавших динамику заболевания или эффективность различных лечебных программ, было показано, что клинически значимыми являются изменения той или иной шкалы минимум на 4 балла [13].

Представляется интересным оценить влияние терапии N-ацетилцистеином на КЖ больных ХОБЛ. **N-ацетилцистеин (Флуимуцил)** – муколитический препарат, обладающий антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Он был создан в 1960-х годах и стал использоваться у больных с респираторными заболеваниями, сопровождающимися

Таблица 1. Индекс BODE

Показатель	Баллы			
	0	1	2	3
ОФВ ₁ , % от должного	>65	50–64	36–49	<35
Оценка по шкале MRC*, баллы	0–1	2	3	4
Дистанция, пройденная за 6 мин, м	>350	250–349	150–249	<149
Индекс массы тела, кг/м ²	>21	<21		

* Шкала одышки Medical Research Council.

Таблица 2. Динамика клинико-инструментальных показателей у больных ХОБЛ на фоне лечения

Показатель	Единицы измерения	Исходно	После лечения
ОФВ ₁	л	1,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6
	% от должного	60,8 ± 26,4	61,6 ± 24,2
ФЖЕЛ	л	2,5 ± 0,9	2,5 ± 0,8
	% от должного	80,0 ± 30,8	80,0 ± 26,0
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	%	59,1 ± 6,9	58,8 ± 8,9
ОФВ ₁ через 30 мин после бронходилатации	л	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6
	% от должного	68,1 ± 24,3	68,2 ± 24,5
Дистанция, пройденная за 6 мин	м	405,7 ± 70,3	434,2 ± 81,3*
	% от должного	82,5 ± 11,4	87,2 ± 11,4*

* Динамика достоверна, $p < 0,05$.

Обозначения: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

мукостазом. В молекуле N-ацетилцистеина содержатся сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов бронхиального секрета, при этом происходит деполимеризация макромолекул, секрет становится менее вязким и адгезивным и легче отделяется при кашле. Кроме того, N-ацетилцистеин уменьшает гиперплазию бокаловидных клеток и гиперсекрецию слизи.

Антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина обусловлены, с одной стороны, наличием свободных тиоловых групп, способных взаимодействовать с активными формами кислорода (прямая антиоксидантная активность), и с другой стороны, тем, что он является предшественником глутатиона (непрямая антиоксидантная активность). Природный трипептид глутатион служит центральным фактором защиты против эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных агентов (оксидов азота и серы, других компонентов табачного дыма и поллютантов). Восстановленный глутатион действует в клетках как донор водорода. Синтез глутатиона происходит в основном в печени и в легких, а N-ацетилцистеин выступает в роли его предшественника, довольно легко проникая в клетки, где путем деацетилизации превращается в цистеин.

В многочисленных исследованиях было показано, что N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут per os может с успехом использоваться как муколитический препарат при целом ряде заболеваний. Однако для восстановления внутрикле-

точного пула глутатиона и подавления окислительного стресса эта суточная доза может быть недостаточной, а высокие дозы N-ацетилцистеина (1200–1800 мг/сут) являются более эффективными.

Вообще роль муколитических препаратов в лечении ХОБЛ остается дискуссионной. В настоящее время широкое применение этих препаратов в руководстве GOLD не рекомендовано (уровень доказательности D). Вместе с тем недавно проведенные метаанализы исследований по применению муколитических препаратов при ХОБЛ показали, что продолжительное (в течение 3–6 мес) лечение N-ацетилцистеином в дозе 600 мг/сут сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений на 23–29%, их продолжительности и тяжести при минимальных изменениях показателей бронхиальной проходимости [14–18]. Поэтому N-ацетилцистеин может применяться у больных ХОБЛ с частыми обострениями (уровень доказательности В) [19–22].

Нами проведено исследование длительного применения высоких доз N-ацетилцистеина в комплексном лечении больных ХОБЛ. В исследование включались амбулаторные пациенты старше 40 лет с подтвержденной (согласно критериям GOLD) ХОБЛ в фазе стабильного течения (не менее 4 нед после завершения предшествующего обострения). Исключались больные с кровохарканием, легочным кровотечением, другими болезнями органов дыхания (туберкулез, пневмония, пороки развития легких), тяжелыми сопутствующими заболеваниями (почечная, печеночная или сердечная недостаточность), острыми или обострениями хронических воспалительных заболеваний, злокачественными новообразованиями любой локализации, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, а также при наличии повышенной чувствительности к N-ацетилцистеину.

Всем пациентам в дополнение к базисной терапии назначался N-ацетилцистеин (Флуимуцил) в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. Исходно и ежемесячно на каждом визите оценивались клинические симптомы (выраженность кашля, одышки и количество отделяемой мокроты) в баллах от 0 (отсутствие симптома) до 3 (значительная выраженность симптома).

Для изучения функционального статуса проводили исследование функции внешнего дыхания и тест с 6-минутной ходьбой [23]. Перед началом и в конце теста оценивалась одышка по шкале Борга (от 0 до 10 баллов, где 0 – нет одышки, 10 – максимальная одышка [24]) и проводилась пульсоксиметрия. Для оценки степени тяжести ХОБЛ и определения прогноза выживаемости подсчитывался индекс BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise), который представляет собой суммарную оценку в баллах четырех показателей (табл. 1) и является более значимым, чем каждый из них по отдельности [25]. Уровень индекса BODE (низкий – 0–3 балла, средний – 4–6 баллов, высокий – 7–10 баллов) отражает степень клинико-функциональных нарушений у больных ХОБЛ. Качество жизни па-

циентов изучалось по вопросам SF-36 и SGRQ. Все исследования проводились исходно и в конце периода наблюдения (через 6 мес терапии).

В исследование было включено 30 больных (18 мужчин и 12 женщин), средний возраст составил $66,7 \pm 7,9$ года, а длительность заболевания – от 1 до 12 лет. Активными курильщиками были 16 пациентов (индекс курения исходно составил в среднем 45 пачек-лет), еще 6 больных курили в прошлом. По тяжести заболевания (согласно критериям GOLD) пациенты распределились следующим образом: I, II, III и IV стадию ХОБЛ имели 9, 6, 6 и 9 больных. Дыхательная недостаточность I и II степени выявлена у 37 и 30% пациентов.

Выраженность одышки по шкалам Борга и MRC составила в среднем 0,6 и 1,9 балла, индекс BODE варьировал от 0 до 7 (в среднем 2,8). Клинико-инструментальная характеристика больных до и после лечения N-ацетилцистеином (Флуимуцилом) представлена в табл. 2.

Уже через 1 мес после добавления к базисной терапии высоких доз Флуимуцила у пациентов уменьшились одышка (с 1,8 до 0,9 балла), кашель (с 1,1 до 0,8 баллов) и выделение мокроты (с 1,0 до 0,6 балла). Улучшение отхождения мокроты, наблюдавшееся в начале лечения, сменилось уменьшением ее отделения. Через 6 мес активного лечения у больных улучшилась толерантность к физической нагрузке, что выражалось в достоверном увеличении пройденной дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (от 405,7 до 434,2 м, или от 82,5 до 87,2% от должной величины). В то же время ни один из спирометрических параметров не претерпел существенных изменений, однако в данном случае значимым является уже тот факт, что за 6 мес наблюдения за пациентами у них не произошло снижения ОФВ₁.

У большинства больных исходные показатели КЖ были снижены по сравнению со среднепопуляционными значениями. На фоне терапии высокими дозами Флуимуцила было отмечено улучшение КЖ по целому ряду показателей. Повторное измерение КЖ по вопросу SF-36 через 6 мес лечения (рис. 2) показало статистически значимое улучшение показателей физического статуса (шкалы ФА, Б, ОЗ) и психосоциального статуса (ОЗ, РЭ, ПЗ). Однако из суммарных показателей достоверно улучшился лишь психосоциальный компонент здоровья ($p < 0,05$), тогда как физический компонент остался на прежнем уровне. Это можно объяснить вовлечением в системный процесс психоэмоциональной сферы больных с развитием у них тревожных, депрессивных расстройств, отчасти уменьшающихся на фоне лечения, вероятно за счет облегчения респираторной симптоматики.

При повторном исследовании КЖ по вопросу SGRQ получены еще более ощутимые изменения. Произошло достоверное улучшение КЖ по всем шкалам (рис. 3), причем сильнее всего – в домене “симптомы” (улучшение на 29,5%) и “сумма” (улучшение на 22,3%). Суммарная оценка КЖ улучшилась на 8,1 балла ($p < 0,001$), что является клинически значимым.

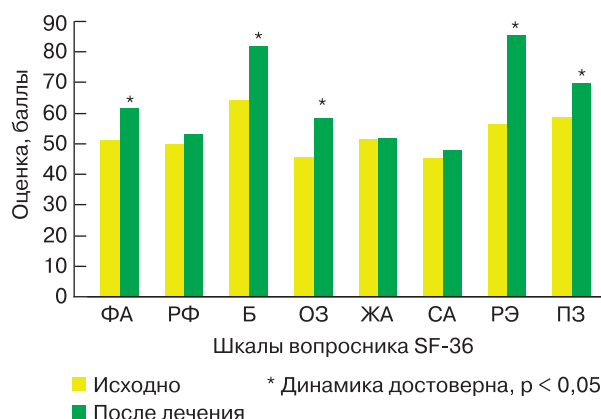


Рис. 2. Динамика КЖ по вопросу SF-36 у больных ХОБЛ на фоне лечения (обозначения в тексте).

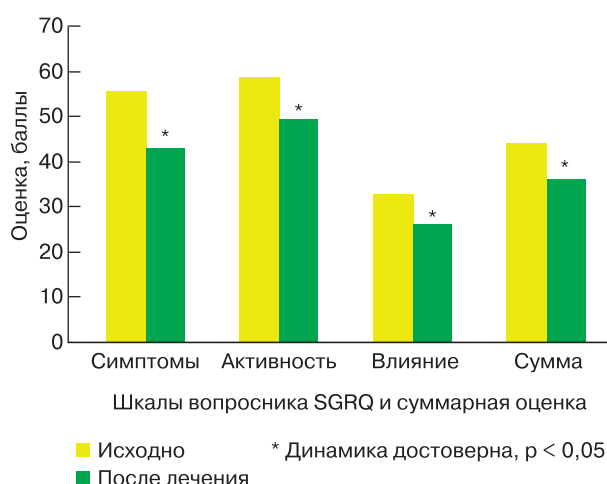


Рис. 3. Динамика КЖ по вопросу SGRQ у больных ХОБЛ на фоне лечения.

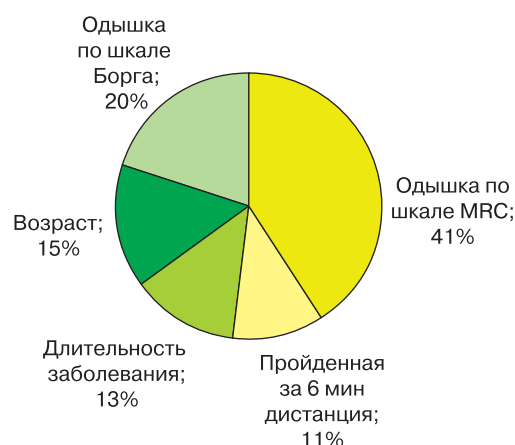


Рис. 4. Вклад клинико-функциональных параметров в снижение КЖ у больных ХОБЛ.

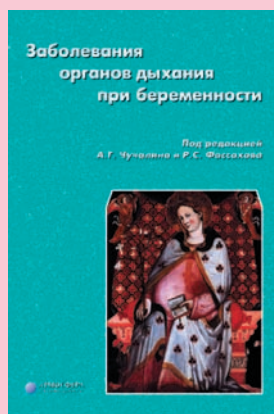
Полученные нами данные сходны с результатами изучения различных клинико-функциональных параметров у больных ХОБЛ и их влияния на КЖ по вопросу SGRQ

[26]. Наибольшую роль в снижении КЖ у больных ХОБЛ играет одышка (рис. 4). Ее высокий удельный вес определяется как по отдельным доменам ("активность", "влияние"), так и в снижении КЖ в целом. Вторым по значимости фактором, ухудшающим КЖ у больных ХОБЛ, служит снижение толерантности к физической нагрузке, что подтверждается показателями одышки по шкале Борга и уменьшением дистанции, пройденной в тесте с 6-минутной ходьбой. Возраст и длительность заболевания оказались менее значимыми предикторами ухудшения КЖ. Таким образом, основными факторами, определяющими КЖ пациента с ХОБЛ, являются не столько длительность болезни и возраст, сколько нарушения клинико-функционального статуса. Поэтому особенно важно, что длительная терапия высокими дозами N-ацетилцистеина (Флуимуцила) оказывает наибольшее положительное влияние именно на качество жизни больных, зависящее от симптомов ХОБЛ.

Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2007. <http://www.goldcopd.com>
- Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) // Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2008.
- The Global Burden of Disease. Update 2004. <http://www.who.int>
- Celli B.R. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 932.
- MacNee W. // Eur. J. Pharmacol. 2001. V. 429. P. 195.
- Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. // Тер. арх. 2000. Т. 72. № 3. С. 36.
- Ware J.E. et al. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, 1994.
- Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2004.
- Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2005. № 1. С. 93.
- Jones P.W. et al. // Respir. Med. 1991. V. 85. Suppl. B. P. 25.
- Jones P.W. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 1321.
- Boueri F.M. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 77.
- Jones P.W. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 398.
- Stey C. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 253.
- Grandjean E.M. et al. // Clin. Ther. 2000. V. 22. P. 209.
- Poole P.J., Black P.N. // Br. Med. J. 2001. V. 322. P. 1271.
- Decramer M. et al. // Lancet. 2005. V. 365. P. 1552.
- Sutherland E.R. et al. // COPD. 2006. V. 3. P. 195.
- Hansen N.C. et al. // Respir. Med. 1994. V. 88. № 7. P. 531.
- British Thoracic Society Research Committee // Thorax. 1985. V. 40. № 11. P. 832.
- Boman G. et al. // Eur. J. Respir. Dis. 1983. V. 64. № 6. P. 405.
- Rasmussen J.B., Glennow C. // Eur. Respir. J. 1988. V. 1. № 4. P. 351.
- Enright P.L., Sherill D.L. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. P. 1384.
- Borg G. // Med. Sci. Sports Exerc. 1982. V. 14. P. 436.
- Celli B.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 350. № 10. P. 1005.
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А. // Сибирский консилиум. 2008. № 1. С. 48.

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Заболевания органов дыхания при беременности / Под ред. Чучалина А.Г., Фассахова Р.С.

Заболевания органов дыхания – наиболее часто встречающаяся экстрагестальная патология при беременности. За последние годы с новой остротой встала проблема пневмоний у беременных, связанная с эпидемиями гриппа. Произошли изменения в вопросах классификации бронхиальной астмы. Отечественными врачами достигнуты серьезные успехи в лечении муковисцидоза, позволившие пациенткам с этой тяжелой патологией не только доживать до детородного возраста, но и успешно вынашивать беременность. Освещению современного состояния проблемы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у беременных и посвящена данная монография. В отдельной главе рассмотрены особенности диагностики, клиники и лечения заболеваний верхних дыхательных путей у беременных. 140 с.

Для широкого круга специалистов – пульмонологов, акушеров-гинекологов, педиатров, аллергологов, ЛОР-специалистов и врачей общей практики.

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