



За пределами показателей FEV₁. Новые механизмы и клинические результаты доказательной базы ХОБЛ

Сегодня ХОБЛ, или хроническая обструктивная болезнь легких, – одна из наиболее волнующих тем в респираторной медицине и одна из важнейших проблем здравоохранения. Численность больных ХОБЛ увеличивается, зачастую заболеваемость ХОБЛ прямо зависит от распространенности табакокурения. Вместе с тем возрастает роль загрязнения окружающей среды и роль оксидативного стресса. По прогнозам «Исследования глобального ущерба заболеваний», ХОБЛ, находящаяся сейчас на 6-м месте среди причин смертности, к 2020 г. займет 3-е. В ходе новейших клинических исследований HIACE и PANTHEON доказана эффективность нового метода терапии ХОБЛ, предполагающего длительное применение N-ацетилцистеина в высоких дозах. Результатам новейших исследований и был посвящен сателлитный симпозиум компании «Замбон» (Казань, 24 октября 2013 г.).



Профессор
С.И. Овчаренко

Симпозиум прошел под председательством д.м.н., профессора, члена Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) Светланы Ивановны ОВЧАРЕНКО. Открывая мероприятие, она отметила, что на нем впервые в России будут приведены данные, которые также впервые прозвучали на Конгрессе Европейского респираторного общества (ERS Annual

Congress) в сентябре 2013 г. в Барселоне.

И на европейских, и на российских пульмонологических конгрессах по традиции обсуждаются вопросы, связанные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Как известно, ключевую роль в развитии ХОБЛ играет оксидативный стресс.

Один из наиболее эффективных антиоксидантов – N-ацетилцистеин, являющийся одновременно носителем тиольной группы и предшественником глутатиона, чем и обусловлен его двойной (прямой и непрямой) антиоксидантный механизм действия. Однако следует отметить, что антиоксидантная активность N-ацетилцистеина является дозозависимой и максимально проявляется в высоких дозах. Ранее было установлено, что муколитические и антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина могут оказывать благоприятный эффект при лечении ХОБЛ, однако не исследовались высокие дозировки при длительном

курсе терапии. Безопасность такой терапии доказана только в исследованиях оригинального препарата N-ацетилцистеина – Флуимуцила (рис. 1). Результаты многочисленных масштабных исследований, в том числе новей-

Исследование	Год
BRONCUS	2005
IFIGENIA	2005
STAV study	2009
HIACE*	2012
PANTHEON*	2013

* Использование высоких доз N-ацетилцистеина в течение года.

Рис. 1. Исследования, подтверждающие эффективность длительного применения N-ацетилцистеина в высоких дозах в терапии идиопатического легочного фиброза и ХОБЛ



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

ших современных работ HIASE и PANTHEON, доказали, что высокие дозы Флуимуцила (600 мг дважды в день) – это хорошо переносимая терапия, достоверно снижающая сопротивление малых дыхательных путей и уменьшающая частоту обостре-

рений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

Тот факт, что Флуимуцил улучшает функцию мелких дыхательных путей, чрезвычайно важен как для пациентов с ХОБЛ, так и для больных, страдающих бронхиальной астмой.

Необходимо также отметить, что муколитик и антиоксидант Флуимуцил обладает огромным потенциалом, который в настоящее время активно изучается в многочисленных клинических исследованиях, проводимых в различных областях медицины.

Антиоксиданты в терапии ХОБЛ. Работа открытым мазком

Как отметила в начале своего выступления к.м.н. Надежда Павловна КНЯЖЕСКАЯ (Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра пульмонологии ФУВ), курение – один из мощнейших факторов развития оксидативного стресса. Даже у тех, кто отказался от этой вредной привычки, высокий уровень оксидативного стресса сохраняется длительный период времени.

У курильщиков оксиданты поступают в легкие с сигаретным дымом, а также продуцируются непосредственно воспалительными клетками. Образуется замкнутый круг: основные патологические процессы (воспаление и оксидативный стресс) взаимно усиливают друг друга.

Существует ряд биохимических маркеров оксидативного стресса при ХОБЛ:

- увеличение уровней пероксида водорода (H_2O_2) и 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха;
- увеличение концентрации окиси углерода в выдыхаемом воздухе;
- снижение антиоксидантной способности плазмы;
- усиление перекисного окисления липидов в плазме;
- увеличение продукции активных форм кислорода нейтрофи-

лами и макрофагами периферической крови.

Данные показатели существенно различаются у курящих и некурящих, в том числе у молодых и практически здоровых людей.

Борьба с оксидативным стрессом является одним из самых перспективных направлений терапии ХОБЛ. Наиболее изученным и перспективным антиоксидантом в этой области считается N-ацетилцистеин, точнее, Флуимуцил, оригинальный препарат на его основе.

Прежде чем начинать разговор о роли N-ацетилцистеина в терапии ХОБЛ, следует отметить, что все масштабные исследования по применению высоких доз N-ацетилцистеина у пациентов с ХОБЛ были проведены именно с использованием оригинального препарата. Для дженериков Флуимуцила подобные исследования не проводились.

Флуимуцил оказывает тройное фармакологическое действие – муколитическое, антиоксидантное и антитоксическое.

N-ацетилцистеин имеет двойной антиоксидантный эффект. С одной стороны, присутствующие в соединении свободные тиоловые группы взаимодействуют с активными формами кислорода, нейтрализуя окислительные радикалы. С другой стороны, N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона, ко-



К.м.н.
Н.П. Княжеская

торый играет ключевую роль в защите организма от эндогенных и экзогенных токсических веществ (оксида азота, серы и других компонентов табачного дыма). Принимая Флуимуцил, пациенты получают не только муколитик, но и антиоксидант, который улучшает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления при интенсивной воспалительной реакции. Необходимо помнить, что N-ацетилцистеин проявляет антиоксидантные свойства только в высоких дозах. Флуимуцил – достаточно безопасный препарат с хорошей переносимостью. Возможно его использование в дозах, в несколько раз превышающих стандартные дозировки. Доказано, что употребление N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут достоверно снижает клинические проявления ХОБЛ (рис. 2)¹ и частоту госпитализаций (рис. 3)²,

¹ Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Clin. Drug Investig. 2005. Vol. 25. № 6. P. 401–408.

² Gerrits C.M., Herings R.M., Leufkens H.G., Lammers J.W. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. 2003. Vol. 21. № 5. P. 795–798.

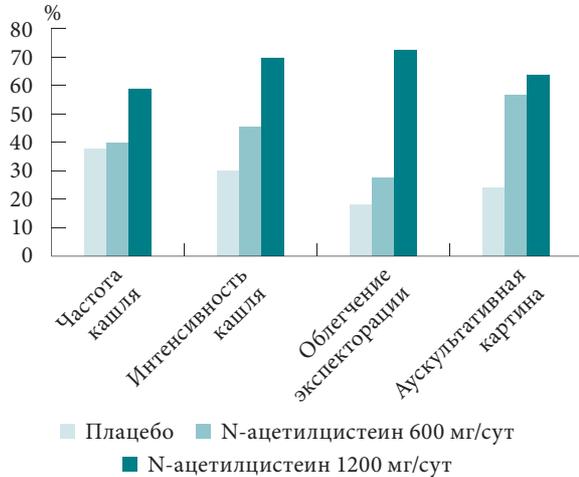


Рис. 2. Достоверное снижение обострений ХОБЛ при приеме N-ацетилцистеина

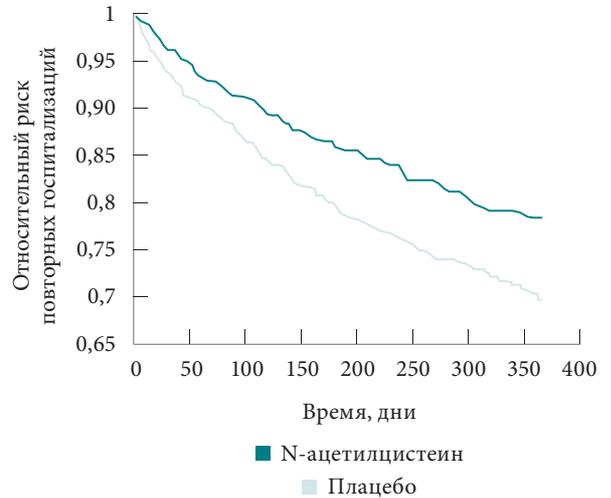


Рис. 3. Снижение числа повторных госпитализаций

то есть уменьшает риск развития обострения заболевания. Сейчас во всем мире активно проводят исследования антиоксидантной активности N-ацетилцистеина, его влияния на снижение толерантности к физической нагрузке, которое у больных ХОБЛ связано с поражением мелких дыхательных путей. В частности, недавнее исследование было посвящено

оценке влияния высоких доз (1800 мг/сут) Флуимуцила на геометрию дыхательных путей и оксидативный стресс у больных ХОБЛ. Исследование продолжалось 3 месяца. За это время у 25% пациентов улучшилась геометрия дыхательных путей за счет вовлечения в процесс дыхания мелких бронхов. Этот эффект коррелировал с улучшением параметров функции внешнего дыхания

и повышением уровня глутатиона в сыворотке крови. Имеющиеся научные данные неопровержимо доказывают, что борьба с оксидативным стрессом при ХОБЛ должна стать ключевым аспектом лечения, предполагающим не только назначение антиоксидантов, но и отказ от курения, а также помощь пациенту в борьбе с вредной привычкой.



Профессор А.А. Визель

По словам Александра Андреевича ВИЗЕЛЯ, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, влиянию курения

Влиять на развитие обострений ХОБЛ: результаты исследования PANTHEON (Китай)

на функции внешнего дыхания посвящено множество исследований. Предметом изучения неоднократно становилось влияние курения (отказа от него) на объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ₁) у лиц разного возраста (рис. 4)³. На изменение данного показателя влияют не только стаж курильщика и интенсивность курения, но и другие факторы, в том числе заболевания, перенесенные в детстве, наличие астмы у родителей, тяжесть ХОБЛ. Снижение ОФВ₁ напрямую связано с повышением числа обострений и госпитализаций (а значит, с повышением расходов на лече-

ние), снижением качества жизни и повышением показателей смертности (рис. 5). До недавнего времени в распоряжении практикующих врачей не было руководств, посвященных обострениям ХОБЛ. Для разработки документа по методологии обострений была создана специализированная европейская экспертная группа. Результатом ее работы стало, в частности, достаточно громоздкое, но точное определение обострения ХОБЛ. Это «клинический диагноз исключения, устанавливаемый, когда больной ХОБЛ испытывает острое усиление респираторных симптомов (обычно одышку, кашель, увеличение количества



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

и гнойности мокроты), у которого нет альтернативных конкретных причин для этого ухудшения, которое было обнаружено при клиническом обследовании и/или подтверждено тестированием. Ухудшение респираторных симптомов может или не может потребовать изменения в базовой терапии, а симптомы обычно разрешаются в течение от нескольких дней до нескольких недель». Члены экспертной группы предложили следующую классификацию обострения:

- ✓ легкое – не требует лечения вообще или купируется ингаляционными бронхолитиками короткого действия;
- ✓ умеренное – требует назначения системных антибиотиков и/или глюкокортикостероидов (ГКС);
- ✓ тяжелое – предполагает госпитализацию.

Большим ХОБЛ помимо бронхолитической и противовоспалительной терапии показан прием антиоксидантов с доказанной активностью. К ним относится N-ацетилцистеин. Терапевтический эффект после его применения у пациентов с ХОБЛ стали широко обсуждать 8 лет назад после публикации результатов исследования BRONCHUS (таблица).

В исследовании, которое длилось 3 года, приняли участие свыше 500 пациентов со средним показателем ОФВ₁ 57 ± 9%. Согласно дизайну исследования, пациенты получали либо N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут, либо плацебо. Большинство участников принимали одновременно с N-ацетилцистеином ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Некоторые пациенты обходились без ИГКС. После анализа результатов исследования было установлено, что у пациентов, не получавших ИГКС,

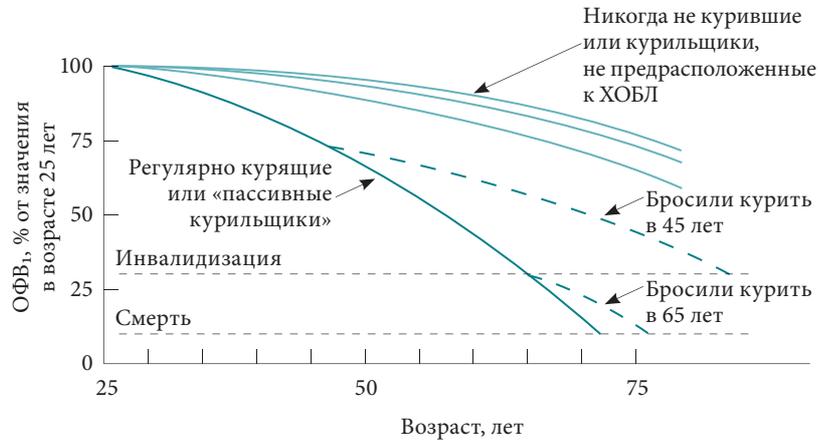


Рис. 4. Изменение ОФВ₁ под влиянием курения и отказа от курения у лиц разного возраста

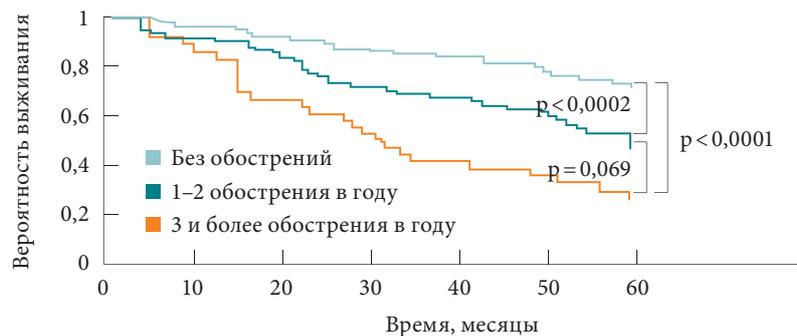


Рис. 5. Зависимость жизненного прогноза пациентов с ХОБЛ от частоты обострений

Таблица. Снижение частоты обострений на фоне терапии N-ацетилцистеином

Группа больных	Частота обострений	
	N-ацетилцистеин	плацебо
Все больные	1,31	1,37
Пациенты, получавшие ИГКС	1,43	1,39
Пациенты, не получавшие ИГКС	0,99*	1,33

* p=0,0191.

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

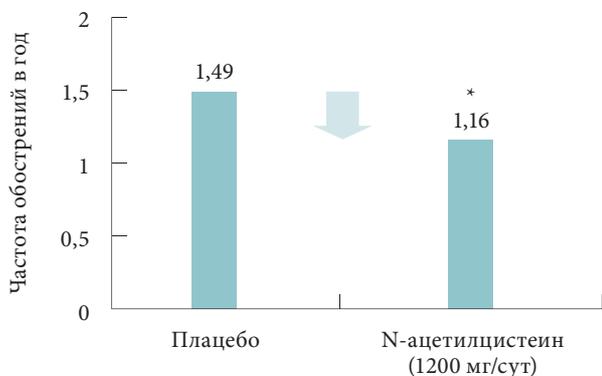
но принимавших Флуимуцил, частота обострений снизилась на 22%. Соответственно уменьшилась и частота госпитализаций. Последнее особенно важно в современных российских условиях, когда во многих регионах

сокращается число коек в стационарах и возрастает нагрузка на амбулаторное звено и дневные стационары. Действительно, в госпитализации нуждается относительно небольшой процент пациентов с обострениями ХОБЛ.

³ Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // Br. Med. J. 1977. Vol. 1. № 6077. P. 1645–1648.

⁴ Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. High-dose N-acetylcysteine in the prevention of COPD exacerbations: rationale and design of the PANTHEON Study // COPD. 2013. Vol. 10. № 2. P. 164–171.

Пульмонология



* p = 0,001.

Рис. 6. Снижение частоты обострений

Большинству больных можно оказать помощь в дневном стационаре. Однако для профилактики повторных обострений необходимо повсеместно внедрять реабилитационные программы, которых пока нет.

Изучение N-ацетилцистеина при ХОБЛ не завершилось публикацией результатов работы BRONCHUS. Исследования, посвященные этому вопросу, продолжаются до сих пор.

Недавно завершилось исследование PANTHEON⁴. Его результаты были впервые представле-

на Европейском респираторном конгрессе, прошедшем в сентябре 2013 г. в Барселоне. Исследование было спонсировано компанией Zambon Pharmaceutical Co., Ltd. и продолжалось 1 год. Его целью стала оценка эффективности и безопасности Флуимуцила, препарата на основе N-ацетилцистеина, в лечении больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 0,7 и ОФВ₁ 30–70% от должных величин после применения бронхолитика), имевших не менее 2 обострений за последние 2 года.

В проспективном стратифицированном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом исследовании в параллельных группах (PANTHEON) участвовали пациенты, применявшие иГКС в течение последних трех месяцев (60%), и пациенты, не применявшие их (40%). Участники исследования были рандомизированы на две группы – группу N-ацетилцистеина в дозе 600 мг 2 р/сут и группу плацебо. Первичной конечной точкой исследования стало сравнение

N-ацетилцистеина и плацебо по частоте обострений в год.

В ходе исследования PANTHEON частота обострений на фоне приема N-ацетилцистеина снизилась в среднем на 22% (отношение рисков 0,78; 95% доверительный интервал 0,67–0,90) (рис. 6). Причем наилучшие результаты были достигнуты у пациентов со среднетяжелой формой ХОБЛ (частота обострений снизилась на 39%) и пациентов, не получавших иГКС (частота обострений снизилась на 29%).

По безопасности применение N-ацетилцистеина (Флуимуцила) в дозе 1200 мг/сут не отличалось от плацебо.

Результаты рандомизированных клинических исследований служат основанием для внесения изменений в клинические рекомендации. N-ацетилцистеин уже многие годы включается в европейские рекомендации терапии ХОБЛ, но не исключено, что скоро в рекомендациях по лечению ХОБЛ появится указание на возможность использования N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут по схеме, эффективность которой доказана в исследовании PANTHEON.



Профессор С.Н. Авдеев

Муколитики широко используются в лечении пациентов с ХОБЛ. Более того, предполагается, что роль муколитической терапии в лечении ХОБЛ со временем будет

Новые механизмы воздействия на ХОБЛ

возрастать. По мнению д.м.н., профессора, заведующего клиническим отделом ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России Сергея Николаевича АВДЕЕВА, это обусловлено появлением новых научных данных, подтверждающих связь между аккумуляцией воспалительного экссудата в просвете малых дыхательных путей и тяжестью состояния пациента. В качестве препарата для муколитической терапии ХОБЛ может применяться N-ацетилцистеин. Однако его дозы, используемые для разжижения мокроты, недостаточны для получения антиоксидантного эффекта.

Напротив, применение N-ацетилцистеина в дозе 1200,

1800 мг/сут и более приводит к повышению уровня глутатиона. Длительный прием высоких доз N-ацетилцистеина позволяет снизить продукцию H₂O₂. При этом наблюдается выраженный клинический антиоксидантный эффект (рис. 7).

Влияние N-ацетилцистеина на остаточный объем, гиперинфляцию легких, а также на толерантность к физическим нагрузкам было подтверждено еще в нескольких работах, в том числе в исследовании бельгийских авторов, использовавших инновационную методику 3D-моделирования бронхиального дерева. Данная методика позволяет оценить сопротивление дыхательных



Сателлитный симпозиум компании «Замбон»

путей, внутрибронхиальный объем, а также рассчитать не только общую емкость вдоха, но и емкость отдельных сегментов. Оценка эффективности N-ацетилцистеина с помощью технологии 3D-моделирования показала, что данный препарат повышает емкость вдоха и уменьшает функциональную остаточную емкость (рис. 8)⁵.

Хорошо изучена и способность N-ацетилцистеина снижать частоту обострений. Результаты исследований, посвященных данному вопросу, были объединены в метаанализ, который показал, что в среднем N-ацетилцистеин уменьшает частоту обострений на 23% (рис. 9).

N-ацетилцистеин хорошо зарекомендовал себя и в когортных исследованиях, что несомненно указывает на его высокую эффективность в реальной практике.

Совсем недавно завершилось исследование NIACE⁶, в котором впервые оценивалась роль малых дыхательных путей в терапии ХОБЛ. Оценка проводилась с помощью метода форсированных колебаний у пациентов, на фоне терапии N-ацетилцистеином, со стабильным течением ХОБЛ. Предпосылками к его проведению послужили результаты работы BRONCHUS, продемонстрировавшие, что на фоне применения N-ацетилцистеина снижаются функциональная остаточная емкость легких и легочная гиперинфляция, чего не происходит во время приема плацебо. Механизм воздействия N-ацетилцистеина на малые дыхательные пути предположительно связан с противовоспалительной активностью препарата, проявляющейся именно на уровне мелких альвеол.

Исследование NIACE предоставило медицинской общественности принципиально новые

данные по использованию N-ацетилцистеина в лечении больных ХОБЛ. В исследовании NIACE участвовали 120 пациентов со стабильной ХОБЛ в возрасте от 50 до 80 лет с соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ около 0,7. 100% участников исследования курили в прошлом или продолжали курить на момент проведения исследования. В основном пациенты имели одышку 2-го или 3-го уровня и II или III стадию заболевания по функциональной классификации и классификации GOLD (Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких). Исследование отличалось тщательно продуманным дизайном, исключавшим возможность фальсификации результатов (рис. 10).

Оценку состояния пациентов проводили с помощью спирографии скорости форсированного выдоха в интервале измерения 25–75%, а также современного метода форсированных осцилляций.

Кроме того, в ходе работы оценивали частоту обострений ХОБЛ, частоту госпитализаций, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам.

После рандомизации пациенты получали N-ацетилцистеин в дозе 1200 мг/сут либо плацебо. На фоне применения плацебо никаких изменений в состоянии пациентов не наблюдалось. В то же время на фоне применения N-ацетилцистеина отмечалась выраженная положительная динамика.

Изменение состояния малых дыхательных путей у участников исследования NIACE изучали также с помощью метода форсированных осцилляций. Он осно-

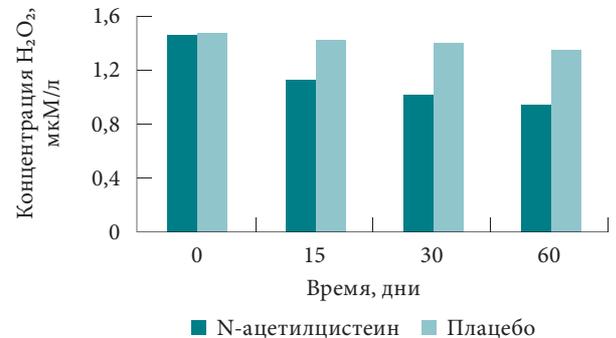


Рис. 7. Изменение концентрации H₂O₂ в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ на фоне терапии N-ацетилцистеином в дозе 1200 мг/сут в течение 2 месяцев

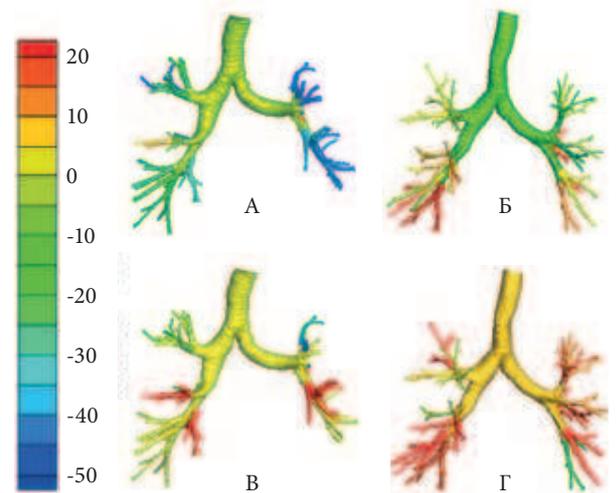


Рис. 8. Изменение (%) бронхиального сопротивления у пациентов, получавших 3-месячный курс терапии N-ацетилцистеином (вверху) или плацебо (внизу): А, В – ответившие на терапию, Б, Г – не ответившие на терапию. Изображение получено при помощи технологии трехмерной визуализации



Рис. 9. Снижение частоты обострений у больных хроническим бронхитом

⁵ De Backer J., Vos W., Van Holsbeke C. et al. Effect of high-dose N-acetylcysteine on airway geometry, inflammation, and oxidative stress in COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. Vol. 8. P. 569–579.

⁶ Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled NIACE study // Chest. 2013. Vol. 144. № 1. P. 106–118.

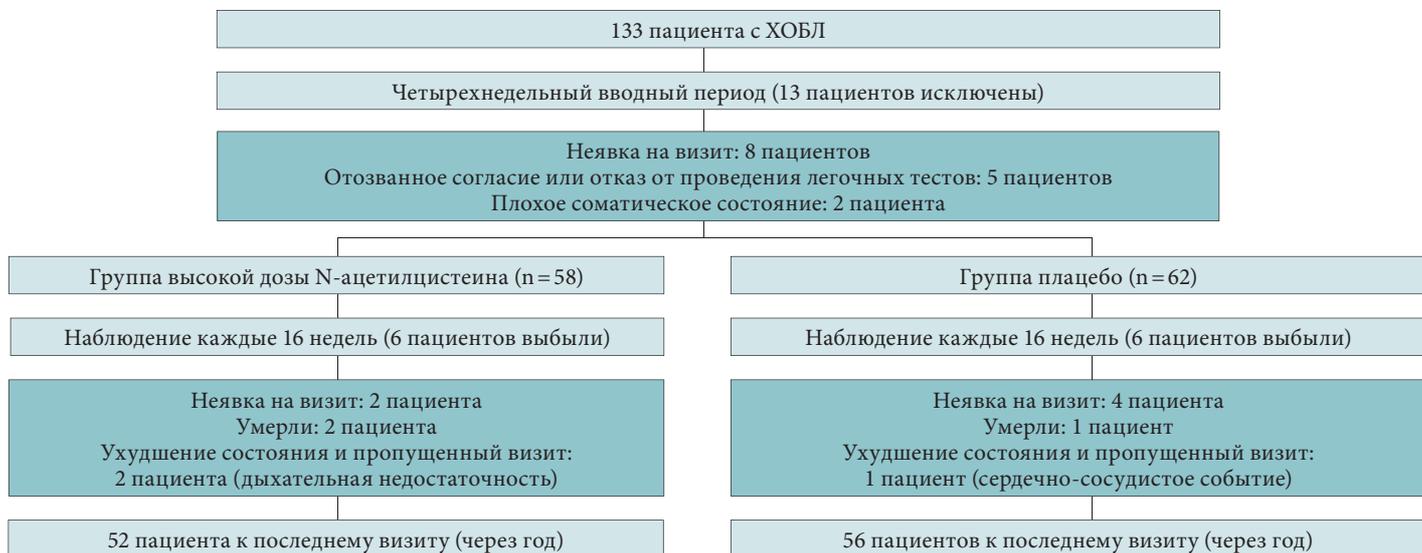


Рис. 10. Дизайн исследования HIACE

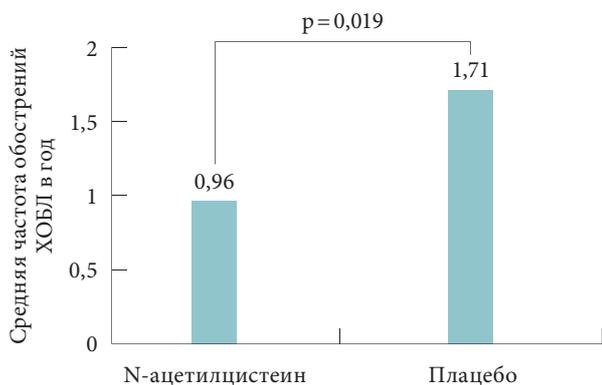


Рис. 11. Частота обострений ХОБЛ за год наблюдения

ван на подаче в дыхательные пути осциллирующего (колеблющегося с инфразвуковой частотой) пото-

ка воздуха и измерении параметров, отражающих сопротивление дыхательных путей. Тесты методом форсированных осцилляций, проведенные до начала терапии N-ацетилцистеином и после завершения курса, показали статистически достоверные улучшения по сравнению с плацебо. В группе, получавшей плацебо, наблюдалось ухудшение состояния малых дыхательных путей.

В ходе исследования HIACE наметились тенденции к снижению частоты обострений и числа госпитализаций по поводу ХОБЛ, однако статистической мощности исследования не хватило, чтобы признать эти тенденции

статистически достоверными (рис. 11).

Данная работа еще раз подтвердила высокую безопасность длительного приема высоких доз N-ацетилцистеина. За год были отмечены единичные случаи гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сухости во рту, диареи и боли в суставах. В целом же переносимость препарата была хорошей.

В ходе исследования HIACE были сделаны два важных вывода:

1. Высокие дозы N-ацетилцистеина улучшают функцию малых дыхательных путей.
2. Высокие дозы N-ацетилцистеина уменьшают число обострений ХОБЛ.

Заключение

Высокие дозы препарата N-ацетилцистеин обладают доказанной антиоксидантной активностью. Безопасность такого лечения подтверждена только для оригинального препарата N-ацетилцистеина Флуимуцила производства компании «Замбон», неоднократно подтверждавшего высокую эффективность и хорошую пере-

носимость в клинических исследованиях, в частности в новых работах HIACE и PANTHEON, результаты которых в настоящее время активно обсуждают научное сообщество.

Результаты последних исследований еще раз подтвердили, что Флуимуцил достоверно уменьшает интенсивность оксидативного стресса, в целом повышая

качество жизни. Доказано снижение частоты обострений и госпитализаций у пациентов со стабильным течением ХОБЛ на фоне терапии Флуимуцилом в высоких дозах. Кроме того, результаты исследования HIACE показали, что N-ацетилцистеин характеризуется чрезвычайно важной способностью улучшать состояние малых дыхательных путей за счет нейтрализации оксидативного стресса, протекающего на данном уровне бронхиального дерева.