

АЦЕТИЛЦИСТЕИН В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Т. Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор,
А. Черменский, кандидат медицинских наук
НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П. Павлова
E-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

В статье приведены данные о муколитических, антиоксидантных и анти-токсических свойствах ацетилцистеина и сведения о его применении при хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: муколитическая терапия, ацетилцистеин, хроническая обструктивная болезнь легких.

«Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ» [2].

ХОБЛ — одна из ведущих причин болезненности и смертности в мире, приводящая к весьма существенно-экономическому и социальному ущербу, связанному с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения [16]. В большинстве стран ХОБЛ — одна из самых частых причин смерти. По прогнозам Исследования глобального ущерба от заболеваний, ХОБЛ, занимавшая в 1990 г. 6-е место по числу смертей, к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. — на 4-е место среди причин смерти [16].

По данным С. Fletcher и соавт. хронический бронхит не вызывает снижения функции легких [10]. Однако в последних исследованиях была выявлена связь между гиперсекрецией слизистой оболочки бронхов и снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [21], а также установлено, что у молодых курящих людей наличие хронического бронхита увеличивает вероятность развития ХОБЛ [7, 14]. Вдыхание сигаретного дыма и других вредных частиц (в частности, образующихся в результате сжигания биоорганического топлива) приводит к воспалению в легочной ткани; этот нормальный ответ на повреждение модифицирован у лиц, склонных к развитию ХОБЛ, — такой патологический воспалительный ответ может вызывать резкие нарушения бронхиальной проходимости и мукоцилиарного транспорта.

В настоящее время мужчины и женщины болевают ХОБЛ почти одинаково часто в связи с возросшим потреблением табака среди женщин в странах с высоким уровнем дохода и повышением риска воздействия загрязненного воздуха внутри помещений в странах с низким уровнем дохода (в результате использования твердого топлива для приготовления пищи и обогрева). Основные клинические проявления

ХОБЛ — выраженные в различной степени кашель и одышка. Одним из звеньев патогенеза ХОБЛ является нарушение дренажной функции легких, что связано с избыточным образованием и повышенной вязкостью бронхиального секрета, а также ухудшением его эвакуации.

Процесс образования бронхиального секрета, его продвижение в проксимальном направлении является защитной функцией организма и осуществляется за счет мукоцилиарного клиренса (МЦК). МЦК включает 2 составляющие: реснитчатый аппарат мерцательного эпителия и секреторную систему. Сигаретный дым, дефицит антипротеолитических факторов, токсины микроорганизмов вызывают разрушение и уменьшение количества реснитчатых клеток, снижение активности ресничек. В ответ на это происходит гиперпродукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя, что становится не защитным, а патогенетическим фактором. Меняется реология бронхиальной слизи: увеличиваются ее вязкость и адгезивность, снижается эластичность. С повышением вязкости секрета скорость его движения замедляется, вязкий бронхиальный секрет может полностью перекрыть просвет бронха, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных взаимоотношений [1]. Повышение вязкости, замедление скорости продвижения бронхиального секрета способствуют фиксации, колонизации и более глубокому проникновению микроорганизмов в слизистую оболочку бронхов, что приводит к нарастанию воспалительного процесса и бронхиальной обструкции, формированию оксидативного стресса. Все это способствует развитию центрилобулярной эмфиземы, дыхательной недостаточности, нарастанию необратимого компонента обструкции. Таким образом, с учетом данного патогенетического механизма фармакотерапия при ХОБЛ должна включать препараты, направленные на муколизис, стимуляцию откашливания, оказывающие противовоспалительное действие, с антивирусным и (или) антибактериальным эффектом.

Муколитические препараты в течение многих десятилетий используются для терапии ХОБЛ. Данные средства очень широко применяются в рутинной клинической практике при лечении ХОБЛ, так как оказывают влияние на клинические симптомы заболевания. В качестве примера можно привести данные недавно опубликованного исследования UPLIFT [20]. В 4-летнем исследовании (с 2002 по 2007 г.), посвященном эффективности тиотропия бромида, участвовали около 6 тыс. пациентов с ХОБЛ. Согласно протоколу исследования, больные могли принимать любую терапию (кроме антихолинергических средств) [20]. На момент включения в исследование около 7% пациентов принимали муколитические препараты, однако в ходе исследования число таких больных увеличилось до 27%. Почему это произошло? Бронхиальная гиперсекреция при ХОБЛ стала предметом специального обсуждения экспертов на симпозиуме Novartis Foundation, на котором было высказано мнение, что терапия, направленная на уменьшение воспаления у пациентов ХОБЛ, может быть недостаточна, а мероприятия и лекарственные средства, помогающие очистить дыхательные пути от избыточного секрета, позволят лучше справиться с воспалением и обеспечить субъективное клиническое улучшение [22].

Результаты систематического Кокрановского обзора показывают, что применение муколитиков ассоциировано с уменьшением (на 29%) частоты внезапных обострений ХОБЛ [15].

Муколитические (или секретолитические) препараты воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество [4]. У большинства из них существует несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, парентеральный и др.), что важно в комплексной терапии болезней органов дыхания, повышает ее эффективность и возможности. Среди препаратов указанной группы ведущее место по праву занимает ацетилцистеин (АЦ) [3].

АЦ является активным муколитическим лекарственным средством и используется в клинической практике более 40 лет. Препарат обладает 3 основными эффектами: муколитическим, антиоксидантным и антикоагуляционным. Эффективность АЦ связана с наличием в структуре препарата SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи протеогликанов, что вызывает деполимеризацию и снижение вязкости мокроты. Кроме того, АЦ оказывает стимулирующее влияние на клетки, продуцирующие секрет, способный лизировать фибрин. Согласно полученным данным, эффективность АЦ при бронхолегочных заболеваниях объясняется не только его муколитическими свойствами.

Способность предотвращать обострения хронического воспалительного процесса в легких связана также с антиоксидантным действием АЦ. Оксидативный стресс (ОС) играет важную роль в патогенезе различных болезней легких. Нарушение равновесия между оксидантами и антиоксидантами обусловлено повышением уровня оксидантов и (или) недостаточностью антиоксидантной защиты.

ОС в паренхиме легких при воспалении связан с избыточным образованием таких полярных соединений, как O_2^- , H_2O_2 , OH и др. В обычных условиях развитию ОС противостоят витамины (С и Е), ферменты (каталаза, глутатионпероксидаза) и вещества, содержащие SH-группы (глутатион, тиоредоксин). Оксиданты способны изменять или нарушать структуры ДНК, белков и липидов. Избыточное образование оксидантов приводит к изменениям стенки дыхательных путей, обуславливает повышение сократимости гладкомышечных элементов, ослабление функциональной активности адренорецепторов, стимуляцию секреции, активацию мастоцитов. Оксиданты увеличивают проницаемость альвеолярного эпителия, лизис клеток. При этом отмечены уменьшение синтеза эластина, коллагена в легочном матриксе, инактивация ингибиторов протеиназ, возрастание адгезии полиморфно-ядерных нейтрофилов к эндотелиальным клеткам артериол и венул, а также усиление формирования провоспалительных цитокинов. АЦ обладает свойствами прямого и непрямого антиоксиданта: за счет SH-групп он связывается с электрофильными участками эндогенных оксидантов (прямое действие) с последующим образованием АЦ-дисульфида; не прямое влияние АЦ на ОС связано с тем, что АЦ является предшественником глутатиона [5].

Экспериментальные исследования, выполненные *in vitro* и *in vivo*, показали, что АЦ уменьшает повреждающее влияние ОС практически на все указанные факторы. Отмечена способность АЦ ослаблять формирование эндогенных веществ, вызывающих ОС. Клинические исследования свидетельствуют о том, что АЦ уменьшает продукцию O_2^- , вызванную табачным дымом, восстанавливает клеточную структуру бронхоальвеолярной жидкости, тормозит образование эозинофильного катионного протеина, лактоферрина и антихимотрипсина. Длительное (2 мес) применение

АЦ (по 600 мг внутрь 2 раза в день) сопровождалось резким уменьшением концентрации H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ [6].

«...Препараты, такие, как N-ацетилцистеин, могут обладать антиоксидантным эффектом, что привело к возникновению гипотезы об их эффективности в лечении пациентов с повторяющимися обострениями (уровень доказательности В). Существуют, однако, некоторые доказательства того, что у больных ХОБЛ, которых не лечили ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), терапия такими муколитиками, как карбоцистеин и N-ацетилцистеин, может уменьшить частоту обострений (уровень доказательности В)» [2].

В последние 10–12 лет активно изучается влияние ОС на состояние эндотелия кровеносных сосудов. Показано, что разные причины (гиперхолестеринемия, курение табака, гипергликемия) обуславливают ускоренное образование супероксида, что вызывает дисфункцию эндотелия, потерю способности гладкомышечных элементов к релаксации, экспрессии молекул адгезии и, как следствие, ведет к ускорению развития атеросклероза сосудов. Многочисленные исследования показали, что АЦ способен блокировать указанные процессы.

Другие механизмы антикоагуляционного действия АЦ включают непосредственное физико-химическое взаимодействие препарата с токсичными веществами и ускорение процессов деградации токсичных молекул. В частности, АЦ уменьшает биотрансформацию ряда мутагенных/канцерогенных веществ в более токсичные метаболиты и способствует их обезвреживанию в печени и легких. Он способен защищать нормальные (но не злокачественные) клетки от токсических эффектов химиотерапевтических препаратов и радиации.

Показана способность АЦ изменять вирулентность микробной флоры и снижать адгезию патогенных микроорганизмов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*) к клеткам орофарингеального эпителия.

Многочисленные исследования, проведенные у больных ХОБЛ, показали, что многомесячное использование АЦ в дозе 400–600 мг/сут снижает частоту обострений, уменьшает их тяжесть и длительность антибактериальной терапии. По результатам регрессионного анализа АЦ оказался единственным независимым фактором, снижавшим бактериальную обсемененность бронхов. В исследовании BRONCUS [9], включавшем 523 пациента со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, наблюдавшихся в течение 3 лет, было показано, что у пациентов с тяжелой ХОБЛ, получавших АЦ, снижение функциональных показателей было выражено значительно меньше ($p=0,036$), чем в контрольной группе. Различия в динамике ОФВ₁ между сравниваемыми группами составило 94 мл за 3 года. Кроме того, в группе, получавшей АЦ, остаточная емкость легких снизилась на 374 мл, в то время как в группе плацебо она увеличилась на 8 мл ($p=0,008$). При тяжелой ХОБЛ в группе больных, получавших АЦ, наблюдалось снижение данного показателя на 509 мл, в группе плацебо — увеличение на 254 мл ($p=0,01$). У больных, получавших АЦ и не принимавших ИГКС, на 22% уменьшилось количество обострений ХОБЛ.

Снижение частоты, продолжительности и тяжести течения обострений у пациентов с ХОБЛ при профилактическом применении АЦ в течение 3–6 мес показано не менее чем в 9 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [9] и подтверждено результатами нескольких



ПОМОГАЕТ БЫСТРО ИЗБАВИТЬСЯ ОТ КАШЛЯ

АЦЦ®¹ способствует эффективному разжижению мокроты и быстрому избавлению от кашля²

- ✦ Только АЦЦ® оказывает прямое действие на мокроту, за счет чего достигается быстрый и выраженный муколитический эффект.
- ✦ Только АЦЦ® способен разжижать мокроту любого вида — от слизистой до гнойной.

АЦЦ® — препарат выбора при любых респираторных инфекциях:

- ✦ вирусных
- ✦ бактериальных

АЦЦ® — самый широкий ассортимент³ различных форм и дозировок для взрослых и детей

- ✦ АЦЦ® Лонг позволяет принимать препарат один раз в день.



ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

a Novartis company

 **SANDOZ**

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ,
ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

123317 Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09, www.sandoz.ru

На правах рекламы. Рег. номер: П №008857.
¹Препараты ацетицистеина. ²Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающийся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты. ³Среди муколитических препаратов. Справочник «Видаль-2011: Лекарственные препараты в России». Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. Код SP3 RU1205035699.

метаанализов [13, 15, 19]. Даже в тех исследованиях, которые не показали достоверного снижения количества обострений при лечении АЦ, применение препарата сокращало период нетрудоспособности и продолжительность антибиотикотерапии. Фармакоэкономический анализ показал, что при применении АЦ прямые расходы на лечение ХОБЛ уменьшаются на 20% [12].

Способность АЦ предотвращать обострения хронического бронхита и ХОБЛ, по-видимому, связана с его антиоксидантными свойствами. Об этом свидетельствуют результаты Кокрановского метаанализа, включающего 23 двойных слепых плацебоконтролируемых исследования разных муколитиков у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ [17]. Снижению частоты и продолжительности обострений может способствовать и уменьшение вирулентности микрофлоры под влиянием АЦ [18].

Длительность курса при хронических заболеваниях достигает 6 мес; при этом доза препарата при использовании АЦ в качестве антиоксиданта может быть увеличена до 1200 мг/сут, а по некоторым рекомендациям – и до 1800 мг/сут.

АЦ может рассматриваться как безопасный и эффективный лекарственный препарат для ведения больных с ХОБЛ. Он демонстрирует клинический эффект у пациентов с симптомами повышенной продукции мокроты, склонных к развитию обострений. Уникальная антиоксидантная активность АЦ в сочетании с антиоксидантным действием позволяет эффективно влиять на воспалительные процессы респираторного тракта. АЦ снижает риск развития обострений и улучшает качество жизни больных. Новые данные о механизмах действия АЦ позволяют расширить область его применения у больных респираторными заболеваниями, в том числе при ХОБЛ. Особенно целесообразно назначение АЦ больным, не принимавшим ИГКС, или при наличии противопоказаний к ним.

Одним из наиболее широко применяемых в современной врачебной практике препаратом, содержащим ацетилцистеин, является АЦЦ®. АЦЦ® представлен самым широким ассортиментом форм и дозировок*, обеспечивая удобство выбора. В частности, для взрослых пациентов чаще всего используются следующие формы: АЦЦ® Лонг таблетки шипучие 600 мг, АЦЦ® 200 таблетки шипучие 200 мг, АЦЦ® гранулы для приготовления раствора для приема внутрь, 200 и 600 мг (в том числе для приема в горячем виде).

RU 1302075989

Литература

1. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Дифференцированный подход к лечению кашля / Справочник поликлинического врача. – 2008; 12: 4–7.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С. Белевского / М.: Российское респираторное общество. – 2012; 80 с.
3. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского / М.: Атмосфера, 2006.

* По данным IMS за ноябрь 2012 г., в категории АТС3: ROSC (отхаркивающие средства).

4. Симонова О.И. Детский кашель: вопросы патогенеза и терапии // Вопр. современной педиатрии. – 2012; 11 (3): 100–8.

5. Фисенко В. О фармакологических свойствах и применении ацетилцистеина // Врач (спец. вып.). – 2007; 1–16.

6. Benedetto de F., Aceto A., Dragani B. et al. Long-term oral N-acetylcysteine reduced exhaled hydrogen peroxide in stable COPD // Pulmonary Pharmacol. Ther. – 2005; 18 (1): 41–7.

7. de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007; 175: 32–9.

8. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2005; 365 (9470): 1552–60.

9. Dekhuijzen P. Acetylcysteine in the treatment of severe COPD // Ned. Tijdschr. Geneesk. – 2006; 150: 1222–6.

10. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction // BMJ. – 1977; 1: 1645–8.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2010 report is available on www.goldcopd.com

12. Grandjean E., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Costeffectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis // Pharmacol. Res. – 2000; 42: 39–50.

13. Grandjean E., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. – 2000; 22: 209–21.

14. Guerra S., Sherrill D., Venker C. et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk // Thorax. – 2009; 64: 894–900.

15. Leeper K., Jones A., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Chest. – 1997; 112: 21S.

16. Mathers C., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006; 3: 442.

17. Poole P., Black P. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006; 19 (3): JnlCD001287.

18. Riise G., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? // Eur. Respir. J. – 1994; 7: 94–101.

19. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. – 2000; 16: 253–62.

20. Tashkin D., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 1543–54.

21. Vestbo J., Prescott E., Lange P., Group at CCHS. Association between chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996; 153: 1530–50.

22. Vestbo J. Epidemiological studies in mucus hypersecretion. In: D.J. Chadwick, J.A. Goode eds. Novartis foundation symposium 248: mucus hypersecretion in respiratory disease. Malden: Wiley. – 2002. 277–82.

ACETYLCESTEINE IN THERAPY FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Professor **T. Gembitskaya**, MD; **A. Chermensky**, Candidate of Medical Sciences
Research Institute of Pulmonology, Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University

The paper gives data on the mucolytic, antioxidative, and antitoxic properties of acetylcysteine and its use in chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: mucolytic therapy, acetylcysteine, chronic obstructive pulmonary disease.