

Карбоцистеїн у профілактиці загострень хронічного обструктивного захворювання легенів: дослідження CAPRI

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ), що охоплює хронічний бронхіт, емфізему та новий фенотип – «перехресний синдром ХОЗЛ-астма», – хронічне прогресуюче респіраторне захворювання, якому можна запобігти й ефективно лікувати. ХОЗЛ асоціюється зі значними коморбідними захворюваннями і позалегеновими ефектами, які здатні обтяжувати його перебіг.

ХОЗЛ характеризується як незворотна і така, що персистує і прогресує, обструкція потоку повітря, яка супроводжується ремоделюванням дихальних шляхів, гіперсекрецією слизу та руйнуванням альвеолярних перетинок. На додаток до зниження легеневої функції у пацієнтів із ХОЗЛ спостерігаються хронічні виділення мокрот, кашель і задишка. Ці симптоми є особливо виразними під час загострення ХОЗЛ – стійкого погіршення стану пацієнта, що виходить за межі звичайних повсякденних коливань, має гострий початок і може потребувати додаткової терапії. На сьогодні ХОЗЛ займає 4-те місце серед найчастіших причин смерті й асоціюється зі значними соціально-економічними втратами. За прогнозами експертів, у разі збереження нинішньої тенденції щодо куріння уже в 2020 році ХОЗЛ посяде 3-тє місце серед причин смерті.

ХОЗЛ розвивається як виражена хронічна запальна відповідь на інгальовані подразники, насамперед на тютюновий дим. Ця відповідь забезпечується переважно нейтрофілами і макрофагами, а у курців, крім того, – еозинофілами і цитотоксичними Т-лімфоцитами. Окислювальний стрес унаслідок високих концентрацій вільних радикалів, які утворюються під час куріння та вивільняються запальними клітинами, також пошкоджують тканини легенів. У легеневому епітелії, який постійно зазнає впливу токсичних екзогенних полутантів і ендогенних вільних радикалів, розвиваються глибокі патологічні зміни.

Унаслідок високого кровопостачання і великої площі поверхні легенів є надзвичайно чутливими

до окислювального стресу. Курці та пацієнти із ХОЗЛ мають знижену антиоксидантну ємність плазми внаслідок підвищеного вивільнення активних форм кисню (АФК) нейтрофілами і моноцитами периферичної крові та зменшення кількості сульфгідрильних груп білків. Нещодавно було встановлено, що у курців знижуються рівні антиоксидантів, зокрема глутатіону, вітамінів Е та С, що асоціюється із тяжкістю загострень ХОЗЛ. Починаючи з 2006 р. було опубліковано декілька Кокранівських оглядів, які продемонстрували ефективність низки препаратів у профілактиці загострень ХОЗЛ. Застосування муколітиків сприяло статистично значущому зниженню частоти загострень та зменшенню кількості днів тимчасової непрацездатності, проте в жодній із цих робіт не було підтверджено профілактичного ефекту муколітиків упродовж тривалого часу. Zheng і співавт. (2008) в ході багаточасового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, проведеного в Китаї, встановили, що тривале (протягом 12 міс) лікування карбоцистеїном у комбінації із довго- і короткодійними бронходилататорами, антихолінергічними засобами та інгальційними кортикостероїдами забезпечило зниження частоти загострень незалежно від ступеня тяжкості захворювання, куріння та застосування інгальційних кортикостероїдів.

Проведення дослідження мало на меті підтвердити профілактичний ефект 12-місячного щоденного призначення карбоцистеїну стосовно частоти загострень у пацієнтів європеїдної раси з ХОЗЛ.

Методи

До дослідження були залучені чоловіки й жінки віком від 40 до 80 років, яким було діагностовано ХОЗЛ із відношенням постбронходилататорного об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) до постбронходилататорної форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) (ОФВ₁/ФЖЄЛ) <0,7 і ОФВ₁ 25-79% від належного, принаймні одним загостренням ХОЗЛ упродовж останнього року, з гарними мовними та письмовими здібностями й незалежно від анамнезу куріння. Тяжкість ХОЗЛ визначали згідно з рекомендаціями GOLD.

Критерії виключення: обмежена рухливість, злякисні новоутворення, дифузні двобічні бронхоектази, психіатричні розлади, трансплантація органів в анамнезі, системні захворювання із залученням легенів, відома або очікувана гіперчутливість до досліджуваного препарату, лікування карбоцистеїном >7 діб і >4 циклів, участь у дослідженні іншого препарату в останні 12 міс. Частоту загострень за минулий рік моніторували за допомогою щоденників, у яких пацієнти записували власні спостереження про зміну свого стану. Протокол дослідження було схвалено локальним етичним комітетом, усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на свою участь.

Загалом до дослідження CAPRI (Carbocysteine in Prevention of exacerbation of COPD) було залучено 89 пацієнтів із ХОЗЛ, за якими спостерігали у клініці Мональді (м. Неаполь, Італія) (табл. 1). Упродовж усього терміну спостереження жоден із пацієнтів не приймав оральні кортикостероїди, алкоголь або інші наркотичні речовини.

Пацієнтам призначали карбоцистеїн у вигляді лізинової солі 2,7 г/добу, що еквівалентно карбоцистеїну 1,5 г/добу (1 пакетик, що містить гранули для приготування орального розчину). Пацієнтів обстежували кожні 3 міс до завершення дослідження. Щоразу визначали життєві показники, можливі ознаки загострень і побічних ефектів. У пацієнтів визначали демографічні та антропометричні параметри – вік, стать, зріст, масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, медичний анамнез, супутні захворювання, анамнез куріння (у тому числі пасивне куріння в дитинстві), наявність професійних шкідливостей тощо. Крім того, визначали дату встановлення діагнозу ХОЗЛ, його симптоми та спірометричні показники, здійснювали аналіз газового складу крові і виконували тест із 6-хвилинною ходьбою (6MWT). Крім того, кожен пацієнт заповнював два опитувальники – для оцінки якості життя (SGRQ; респіраторний опитувальник госпіталю Святого Георгія) та симптомів ХОЗЛ (CAT; тест оцінки ХОЗЛ).

Пацієнти продовжували отримувати базисну терапію ХОЗЛ (бронходилататори короткої і тривалої дії, антихолінергічні препарати, інгальційні кортикостероїди). Системні кортикостероїди, антибіотики або протикашльові препарати застосовували лише у разі необхідності лікування загострень.

Первинною кінцевою точкою була частота загострень протягом 1 року терапії карбоцистеїном. Загострення визначали за критеріями Anthonisen, тобто за умови персистенції протягом ≥ 2 днів великих симптомів (задишка, збільшення об'єму або гнійності мокрот) або 1 основного і 1 малого симптому (інфекція верхніх дихальних шляхів, свистяче дихання, лихоманка без очевидних причин).

Вторинні кінцеві точки включали оцінку якості життя, індекс BODE,



Флюдітек сироп 2%, Р.П. № UA/8082/01/01 від 12.07.2013 р.
Флюдітек сироп 5%, Р.П. № UA/8082/01/02 від 12.07.2013 р.

Таблиця 1. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів

Характеристика	Значення
Вік, роки; m±SD	67,8±8,6
Стать; n (%)	
Жінки	19 (22,4)
Чоловіки	66 (77,6)
Професійні шкідливості, n (%)	27,6±4,8
Куріння; n (%)	
Ніколи не курили	10 (11,8)
Курили в минулому	39 (45,9)
Курили на момент залучення до дослідження	36 (42,4)
Пачко-роки; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	50 (40; 86,25)
Стадія ХОЗЛ; n (%)	
GOLD II	58 (69,3)
GOLD III	18 (68,2)
GOLD IV	9 (9,8)
Пасивне куріння; n (%)	
Ні	27 (31,8)
Так	58 (68,2)
Роки після встановлення діагнозу; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	4 (2; 10)
Фенотип ХОЗЛ; n (%)	
Емфізематозний	38 (44,4)
Хронічний бронхіт	47 (55,6)
Індекс маси тіла; медіана (25-й – 75-й перцентиль)	28 (24,8; 31)

Таблиця 2. Кількість загострень і покращення якості життя, представлені у вигляді медіани (25-й – 75-й перцентиль)

	T0	T12	P
Кількість загострень	2 (1; 3)	1 (1; 2)	<0,001
SGRQ: симптоми	56 (42,5; 70)	42 (20,5; 55)	<0,001
SGRQ: активність	72 (59; 89,5)	60 (45; 80)	<0,001
SGRQ: вплив ХОЗЛ	47 (29; 60,5)	36 (15; 56,5)	<0,001
SGRQ: загальна оцінка	58 (42,5; 70)	45 (25,5; 62,5)	<0,001
CAT	19 (12; 25)	17 (10; 23)	<0,001
6MWT, м	396 (352; 440)	418 (352; 484)	<0,001

результати 6MWT та інші параметри наприкінці спостереження (T12) порівняно з вихідними показниками (T0) індивідуально у кожного пацієнта.

Результати

Популяцію дослідження було проаналізовано наприкінці періоду дослідження (T12), упродовж якого пацієнти щоденно отримували карбоцистеїн. Чотири пацієнти були виключені зі спостереження: два – унаслідок гастроінтестинальних розладів, пов'язаних із препаратом, один – через низьку прихильність до терапії і в одного пацієнта спостерігалось кровохаркання, пов'язане з нещодавно діагностованим раком легенів. Решта пацієнтів повідомляли лише про легкі побічні ефекти, які не потребували відміни досліджуваного препарату.

Аналіз отриманих даних виявив статистично значуще зниження частоти загострень порівняно з минулим роком (середня кількість загострень: $2 \pm 1,3$ (T0) vs $1 \pm 1,2$ (T12); $p < 0,001$) (табл. 2).

Це зниження було більш значущим у пацієнтів із фенотипом «хронічний бронхіт» ($n=40$; 85,1%) порівняно

з пацієнтами з «емфізематозним» фенотипом ($n=7$; 14,9%) ($p < 0,001$).

Наприкінці спостереження (T12) також спостерігалось статистично значуще збільшення пройденої дистанції у метрах (тест 6MWT): 396 ± 44 (T0) vs 418 ± 62 (T12) ($p < 0,001$) (табл. 2).

Порівняння результатів тестів якості життя на початку і наприкінці спостереження продемонструвало статистично значуще покращення цього показника – як окремих доменів SGRQ (активність, симптоми, вплив захворювання), так і сумарної оцінки ($p < 0,001$).

Зв'язок частоти загострень із тяжкістю захворювання, тобто стадією GOLD, після лікування не мав статистичної значущості.

Зниження частоти загострень не корелювало з активним або пасивним курінням, застосуванням інгаляційних кортикостероїдів, наявністю професійних шкідливостей та рівнем освіти пацієнтів.

Обговорення

Результати проведеного дослідження демонструють, що щоденний упродовж 12 міс прийом карбоцистеїну

значно знижує кількість загострень ($p < 0,001$). Первинна кінцева точка була досягнута після 12 міс терапії, тоді як у дослідженні PEACE ті самі результати були отримані через 6 міс. Poole і Black (2006) проаналізували 26 рандомізованих контрольованих досліджень (7335 учасників), у ході яких муколітики призначали принаймні впродовж 2 міс, і констатували значне зниження частоти загострень. Проте більш глибокий аналіз літературних джерел свідчить про інші результати, відтак рекомендації щодо застосування муколітиків на додаток до базисної терапії ХОЗЛ з метою зниження частоти загострень і покращення якості життя втрачають силу.

Результати дослідження CAPRI, урахувавши дуже низьку кількість побічних ефектів і гарну переносимість карбоцистеїну, свідчать на користь подовженого, принаймні протягом 12 міс, призначення цього препарату.

Важливим моментом у ході проведення дослідження є те, що зниження частоти загострень повністю не залежало від застосування інгаляційних кортикостероїдів. Ці дані відрізняються від дослідження BRONCUS, у ході якого як муколітик призначали N-ацетилцистеїн. Стосовно вторинних кінцевих точок спостерігалось статично значуще зниження оцінки SGRQ (тобто покращення якості життя). Легенева функція (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ) суттєво не покращилася, чого очікували і що відповідає результатам інших схожих досліджень. Проте досягнуто значного збільшення пройденої дистанції (6MWT) і, відповідно, значного зниження індексу VODE. Останній результат є дуже важливим, оскільки у пацієнтів із ХОЗЛ індекс

VODE порівняно з ОФВ₁ є більш вірогідним предиктором загальної смертності та ризику смерті від респіраторних причин.

Висновки

Окислювальний стрес є провідним компонентом патогенезу ХОЗЛ, тому вплив на нього за рахунок призначення екзогенних або підвищення рівнів ендогенних антиоксидантів є важливою метою лікування ХОЗЛ. Карбоцистеїн – муколітичний препарат із протизапальними та антиоксидантними властивостями, і саме антиоксидантний ефект, вірогідно, зумовив отримані в цьому дослідженні результати. Ще одним цікавим аспектом карбоцистеїну є його здатність модулювати функцію епітеліальних клітин, що вкривають дихальні шляхи, у тому числі за рахунок експресії ICAM1, яка є рецептором для риновірусів – патогенів, що найчастіше спричиняють застуду. Таким чином, карбоцистеїну належить надважлива роль у тривалому лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ. Незважаючи на те що муколітичні агенти на сьогодні не рекомендовані керівництвом GOLD до рутинного застосування (рівень доказів D), результати дослідження CAPRI свідчать на користь тривалого використання цих препаратів як потужних антиоксидантів, здатних покращити ведення пацієнтів із ХОЗЛ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Espósito A., Valentino M.R., Bruzzese D. et al.
 Effect of Carbocysteine in Prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): An observational study. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 37 (2016) 85e88.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів

медичної газети

«Здоров'я України»: загальнотерапевтичні та всі тематичні

номери



Архів з 2003 року