

Застосування інгаляційного ацетилцистеїну в комплексному лікуванні хворих на бронхіальну астму з нейтрофільним типом запалення

Ігнат'єва В.І.¹, Опімах С.Г.¹, Добрянський Д.В.², Гуменюк Г.Л.^{1,3}, Ільницький Р.І.², Кузьменко Н.М.²

¹ ДУ «Національний інститут фізизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Обґрунтування. Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів. В основі цієї гетерогенності серед інших чинників значну роль відіграє тип запалення (еозинофільний, нейтрофільний або малогранулоцитарний). У зв'язку з цим запропоновано виділяти окремі ендотипи захворювання. БА з нейтрофільним типом запалення характеризується тяжчим перебігом,

наявністю обструкції на рівні дрібних бронхів і фіксованої бронхообструкції. У разі порушень на рівні дрібних бронхів доцільним є призначення протизапальних препаратів у доставкових пристроях, які здатні створити високу концентрацію ліків у периферичних відділах (наприклад, Респігат, керовані вдихом інгалятори, дрібнодисперсні аерозолі). Муколітики порушують структуру гелю слизу, тим

самим знижують його в'язкість й еластичність і таким чином покращують в'язкопружні властивості мокротиння, що полегшує очищення дихальних шляхів і сприяє цільовій доставці бронхолітиків і протизапальних засобів у дрібні бронхи.

Мета. Оцінити ефективність застосування як базисної терапії ультрадрібнодисперсного глюкокортикоїду тіотропію броміду через Респігат у стандартних терапевтичних дозах та інгаляційно за допомогою небулайзера 10 % розчину ацетилцистеїну 1 раз на добу протягом 10 днів.

Матеріали та методи. Діагноз БА з нейтрофільним типом запалення встановлювався хворим, у яких у результаті дослідження крові методом мікроскопії рівень нейтрофілів становив ≥ 4000 в 1 мкл. Ефективність лікування БА з нейтрофільним типом запалення була вивчена в 30 пацієнтів. Першу (контрольну) групу становили 15 хворих (5 чоловіків і 10 жінок, середній вік – $53,2 \pm 4,9$ року, FEV_1 після проби з бронхолітиком – $50,6 \pm 16,3$ %, FEV_1/FVC – $66,4 \pm 17,8$), які в комплексному лікуванні отримували як стандартну терапію комбінований препарат – 320 мкг будесоніду та 9 мкг формотеролу 2 рази на добу. Другу (основну) групу становили 15 хворих (9 чоловіків і 6 жінок, середній вік – $53,6 \pm 3,8$ року, FEV_1 – $51,5 \pm 4,7$ %, FEV_1/FVC – $67,2 \pm 3,5$), яким призначалося інгаляційно 250 мкг ультрадрібнодисперсного беклометазону дипропіонату та 12 мкг формотеролу 2 рази на добу, 5 мкг тіотропію броміду у вигляді двох інгаляцій через доставковий пристрій Респігат 1 раз на добу протягом 3 місяців. У комплексному лікуванні додатково призначено інгаляційно через небулайзер ацетилцистеїну у дозі 3 мл 10 % розчину 1 раз на добу вранці (тривалість сеансу інгаляції – 10 хв) терміном на 10 днів.

Результати та їх обговорення. Через 3 місяці в пацієнтів 2-ї групи ефективність лікування становила 93,3 %. При цьому відзначалося: статистично достовірне збільшення сумарної бальної оцінки тесту з контролю над астмою (ACT) з $14,3 \pm 1,3$ до $20,3 \pm 0,8$ бала ($p < 0,05$), зменшення сумарної бальної оцінки опитувальника з контролю симптомів астми

(ACQ) з $2,3 \pm 0,2$ до $1,1 \pm 0,1$ бала ($p < 0,05$), що свідчило про покращання контролю над симптомами БА та зменшення загострень; клінічно значуще зменшення рахунку симптомів із $71,4 \pm 5,6$ до $51,3 \pm 5,0$ бала ($p < 0,05$) згідно з опитувальником щодо якості життя Госпітала Св. Георгія, що свідчило про покращення якості життя хворих; збільшення MEF_{50} із $28,9 \pm 4,5$ % до $41,6 \pm 4,2$ %, MEF_{25} – із $19,1 \pm 2,9$ % до $27,6 \pm 2,6$ % і FEV_1/FVC – із $67,2 \pm 3,5$ % до $76,1 \pm 2,3$ %, що свідчило про покращання бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів і зменшення фіксованої бронхообструкції; збільшення кількості пройдених метрів згідно з 6MWT із $266,3 \pm 16,2$ до $312,0 \pm 14,4$ м, зменшення задишки за шкалою Борга з $2,5 \times 0,3$ до $1,5 \pm 0,1$ бала до проведення тесту та з $4,1 \pm 0,3$ до $3,1 \pm 0,3$ бала – після проведення тесту, що свідчило про підвищення толерантності до фізичного навантаження. Комплексна терапія добре переносилася хворими й не супроводжувалася розвитком побічних ефектів. У пацієнтів контрольної групи статистично достовірної динаміки досліджуваних показників не виявлено.

Висновки. Призначення хворим на БА з нейтрофільним типом запалення відповідно до ступеня тяжкості захворювання як базисної терапії ультрадрібнодисперсного інгаляційного глюкокортикоїду тіотропію броміду через сучасний технічний пристрій Респігат у стандартній терапевтичній дозі, формотеролу 12 мкг 2 рази на добу й інгаляційного застосування 10 % розчину ацетилцистеїну за допомогою небулайзера 1 раз на добу протягом 10 днів сприяло позитивній динаміці клінічних симптомів БА, покращенню показників функції зовнішнього дихання та збільшенню толерантності до фізичних навантажень, підвищенню якості життя, в результаті чого ефективність лікування хворих на БА з нейтрофільним типом запалення становила 93,3 %.

Ключові слова: ультрадрібнодисперсний інгаляційний глюкокортикоїд, тіотропію бромід, Респігат, ацетилцистеїн, бронхіальна астма.

Application of acetylcysteine in inhalation form in complex treatment of patients with bronchial asthma with neutrophilic type of inflammation

Ignatieva V.I.¹, Opimakh S.G.¹, Dobrianskyi D.V.², Gumeniuk G.L.^{1,3}, Ilnytskyi R.I.², Kuzmenko N.M.²

¹ State Institution "Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Background. Bronchial asthma (BA) is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the airways. On the base of this heterogeneity, among other factors, a significant role is played by the type of inflammation (eosinophilic, neutrophilic or malogranulocytic). In this regard it is offered to allocate separate endotypes of the disease. BA with a neutrophilic type of inflammation is characterized by more severe course with the presence of obstruction at the level of small bronchi and fixed bronchoobstruction. In the presence of disorders at the level of small bronchi, it is advisable to prescribe anti-inflammatory drugs in delivery devices that can create a high concentration of drugs in the peripheral departments (eg, Rеспігат, inhaled inhalers,

fine aerosols). Mucolytics disrupt the structure of the mucus gel, thereby reducing its viscosity and elasticity and, thus, improving the viscoelastic properties of sputum, which facilitate airway clearance and promote the targeted delivery of bronchodilators and anti-inflammatory drugs to the small bronchi.

Objective. To evaluate the effectiveness of the use of ultrafine-particle glucocorticoid tiotropium bromide through Rеспігат in standard therapeutic doses and inhalation of a 10 % solution of acetylcysteine with a nebulizer once a day for 10 days as basic therapy.

Materials and methods. The diagnosis of BA with the neutrophilic type of inflammation was established in patients,

whose results of the blood analysis by microscopy showed the level of neutrophils ≥ 4000 in $1 \mu\text{l}$. The effectiveness of treatment of patients having BA with neutrophilic type of inflammation was studied in 30 patients. First (control) group consisted of 15 patients (5 men and 10 women, mean age – 53.2 ± 4.9 years, FEV^1 after test with a bronchodilator – 50.6 ± 16.3 %, FEV^1/FVC – 66.4 ± 17.8), who received as a standard therapy a combined drug – 320 mcg of budesonide and 9 mcg of formoterol – twice a day in complex treatment. Second (main) group consisted of 15 patients (9 men and 6 women, mean age – 53.6 ± 3.8 years, FEV^1 – 51.5 ± 4.7 %, FEV^1/FVC – 67.2 ± 3.5), who were administered the inhalation of 250 μg of ultrafine-particle beclomethasone dipropionate and 12 μg of formoterol twice a day, 5 mcg tiotropium bromide as inhalations through the delivery device respimat once a day for 3 months. In the complex treatment, the inhalation of acetylcysteine (3 ml of 10 % solution) with a nebulizer once a day in the morning (duration of an inhalation session – 10 min) for 10 days was additionally prescribed.

Results and discussion. After 3 months in patients of group 2, the effectiveness of treatment was 93.3 %. There was a statistically significant increase in the total score of the test for asthma control (ACT) from 14.3 ± 1.3 to 20.3 ± 0.8 points ($p < 0.05$), a decrease in the total score evaluation of the questionnaire for the control of asthma symptoms (ACQ) from 2.3 ± 0.2 to 1.1 ± 0.1 points ($p < 0.05$), which indicated an improvement in the control of asthma symptoms and a reduction in exacerbations; clinically significant decrease in the number of symptoms from 71.4 ± 5.6 to 51.3 ± 5.0 points ($p < 0.05$) according to the results of the St. George's

Hospital quality of life questionnaire, which indicated an improvement in the quality of life of patients; an increase in MEF_{50} from 28.9 ± 4.5 % to 41.6 ± 4.2 %, MEF_{25} from 19.1 ± 2.9 % to 27.6 ± 2.6 % and FEV_1/FVC from 67.2 ± 3.5 % to 76.1 ± 2.3 %, which indicated an improvement in bronchial patency at the level of small bronchi and a decrease in fixed bronchial obstruction; an increase in the number of passed meters 6MWT from 266.3 ± 16.2 to 312.0 ± 14.4 m, a decrease in shortness of breath on the Borg scale from 2.5 ± 0.3 to 1.5 ± 0.1 points before the test and from 4.1 ± 0.3 to 3.1 ± 0.3 points after the test, which testified to the increase of tolerance to physical activity. The complex therapy was well tolerated by patients and was not accompanied by the development of side effects. In patients of the control group, statistically significant dynamics of the studied indicators was not detected.

Conclusions. Prescription to patients with BA with the neutrophilic type of inflammation according to the severity of the disease as a basic therapy of ultrafine-particle inhaled glucocorticoid tiotropium bromide through a modern technical device Respimat in a standard therapeutic dose, and formoterol 12 μg twice a day for 10 days led to a positive dynamics of clinical symptoms of asthma, improved respiratory function, increased tolerance to physical activity, and improved the quality of life, thus, resulted in the effectiveness of treatment of patients with BA with the neutrophilic type of inflammation being 93.3 %.

Key words: ultrafine-particle inhaled glucocorticoid, tiotropium bromide, Respimat, acetylcysteine, bronchial asthma.