

У.Р.Фархутдинов^{1,2}, В.В.Петряков², Ш.У.Фархутдинов³

Эффективность амброксола (Лазолвана®) у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450077, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – городская клиническая больница № 21: 450071, Уфа, Лесной проезд, 3;

3 – ВМС УФСБ РФ при РБ: 450000, Уфа, ул. Крупской, 19

U.R.Farkhutdinov, V.V.Petryakov, Sh.U.Farkhutdinov

Efficacy of ambroxol (Lasolvan) in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

The aim of this study was to evaluate efficacy of mucolytic drug ambroxol (Lasolvan) as a part of combined treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fifty-two patients with exacerbation of COPD participated in the study. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) obtained during bronchofiberscopy was examined for cell differential and immunoglobulin concentration. The latter was found to be reduced. The patients were divided into 2 groups: the main group included 25 patients treated with standard therapy (antibiotics, bronchodilators, glucocorticosteroids) and inhaled ambroxol through a nebulizer; the comparator group included 27 patients with COPD who received standard therapy and placebo (inhaled saline solution). Administration of ambroxol has led to improvement in clinical symptoms and local immunity. In the comparator group, the duration of exacerbation was longer and improvement in the local immunity was insignificant. Therefore, the use of ambroxol as a part of combined therapy of COPD exacerbation could improve the local immunity and contribute to the result of treatment.

Key words: exacerbation of COPD, mucolytic drug, immunoglobulin, cell differential, bronchoalveolar lavage fluid.

Резюме

Целью исследования было изучение эффективности муколитического препарата амброксола (Лазолван®, *Boehringer Ingelheim*) в комплексной терапии пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В нем участвовали 52 пациента с обострением ХОБЛ. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) больных, полученной при фибробронхоскопии, изучали клеточный состав, определяли уровень иммуноглобулинов. Содержание иммуноглобулинов в ЖБАЛ пациентов с ХОБЛ было снижено. Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 25 пациентов, в лечении которых использовали традиционную терапию (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикостероиды) и ингаляции амброксола через небулайзер. В группу сравнения вошли 27 больных ХОБЛ, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор). Использование амброксола у больных ХОБЛ уменьшало выраженность клинических симптомов заболевания, улучшало состояние местного иммунитета. В группе плацебо заболевание принимало затяжное течение, динамика показателей местного иммунитета была незначительной. Включение амброксола в комплексную терапию обострения ХОБЛ позволяет улучшить состояние местного иммунитета и повысить эффективность лечения больных.

Ключевые слова: муколитики, иммуноглобулины, обострение ХОБЛ, клеточный состав, бронхоальвеолярная жидкость.

В настоящее время проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приобретает все большую медицинскую и социальную значимость. Это обусловлено широкой распространенностью ХОБЛ, высокими показателями инвалидизации и смертности населения при этом заболевании, сложностями в лечении пациентов [1–3].

Обострения ХОБЛ значительно ухудшают качество жизни пациентов и прогноз заболевания [4]. Частые обострения ХОБЛ снижают функцию легких [5], являются фактором риска летального исхода [6], существенно увеличивают затраты системы здравоохранения [7]. Их своевременное и эффективное лечение может замедлить прогрессирование заболевания [8, 9].

Традиционная терапия обострения ХОБЛ включает в себя антибиотики, бронхолитические препараты, глюкокортикостероиды [1, 2]. В последнее время активно обсуждается целесообразность использования мукорегуляторных препаратов в терапии ХОБЛ. Результаты их применения противоречивы, полученные данные не позволяют рекомендовать эти препараты для широкого использования [7]. Тем не менее благодаря полифункциональности своего действия

некоторые мукорегуляторы могут быть полезны при ХОБЛ [2]. Перспективным мукорегуляторным препаратом при заболеваниях легких является амброксол (Лазолван®, *Boehringer Ingelheim*). Он обладает широким спектром фармакологических свойств: улучшает реологические свойства мокроты и мукоцилиарный клиренс [10, 11], стимулирует выработку сурфактанта и местный иммунитет [12], оказывает выраженный противовоспалительный эффект [13], повышает концентрацию антибиотиков в ткани легких [14], обладает антиоксидантными свойствами [15].

Целью данной работы явилась оценка эффективности использования амброксола в комплексной терапии больных с обострением ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 52 пациента с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания в пульмонологическое отделение больницы № 21 Уфы. Среди них были 42 мужчины (80,8 %) и 10 женщин (19,2 %). Средний возраст больных составил $57,6 \pm 3,9$ года. В контрольную группу вошли

20 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование были: установленный диагноз ХОБЛ II–IV стадий, согласно рекомендациям GOLD [7]; возраст от 40 до 75 лет; объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) < 80 %_{долж.}; отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 70 %; обратимость обструкции после ингаляции β₂-агониста < 15 %, наличие ≥ 2 признаков обострения ХОБЛ, по N.R.Anthonisen et al. [16].

Из исследования исключались: больные, имевшие в анамнезе бронхиальную астму, атопию и аллергический ринит, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения; пациенты с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью; больные, неспособные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД).

Всем пациентам в процессе лечения проводились общеклиническое обследование, исследование ФВД, фибробронхоскопия (ФБС) [17]. Во время ФБС оценивали интенсивность воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, используя классификацию J.M.Lemoine [18].

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), полученной при ФБС, изучали клеточный состав, определяли содержание секреторного иммуноглобулина А (S-IgA) твердофазным методом иммуноанализа по принципу "сэндвича" (тест-системы ЗАО "Вектор-Бест", Россия), иммуноглобулинов А и G (IgA и IgG) – методом простой радиальной иммунодиффузии [19]. Жизнеспособность клеток ЖБАЛ оценивали по их окраске 0,1%-ным трипановым синим.

Эффективность лечения больных определяли по выраженности клинических симптомов ХОБЛ в баллах [20] – кашля, одышки, продукции мокроты, количества хрипов над легкими исходно и по окончании курса лечения. Одышку оценивали по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – минимальное проявление, не ограничивающее активность; 2 – выраженное проявление, ограничивающее активность; 3 – резкое ограничение активности. Показатели кашля соотносились с 4-балльной шкалой: 0 – отсутствие симптома; 1 – только утром; 2 – редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 – частые эпизоды (> 3) в течение дня. Выраженность хрипов определяли по 4-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – единичные хрипы, исчезающие при покашливании; 2 – единичные, постоянные; 3 – множественные, постоянные. Количество отделяемой мокроты оценивали по 5-балльной шкале: 0 – отсутствие симптома; 1 – скудное количество; непостоянный симптом; 2 – скудное количество, постоянно; 3 – умеренное количество (< 50 мл) в течение дня; 4 – > 50 мл в течение дня.

Клинические наблюдения носили характер проспективного сравнительного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования. Были выделены 2 группы пациентов с ХОБЛ, сопоставимые по полу, возрасту и клиническим проявлениям забо-

левания. Основную группу составили 25 человек, в лечении которых помимо традиционной терапии (антибиотики, бронхолитики, глюкокортикостероиды) использовался амброксол. Препарат назначали в виде ингаляций через компрессорный небулайзер Boreal (Flaem Nuova, Италия) в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 27 больных, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор).

Статистическая обработка результатов проведена при помощи программы Statistica 5.0 (Stat Soft, 1996) с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У больных, включенных в исследование, в 63,7 % случаев была установлена тяжелая, в 17,3 % – средне-тяжелая и в 15,4 % – крайне тяжелая стадия заболевания. При госпитализации все пациенты страдали кашлем со слизисто-гнойной мокротой и одышкой, у 96,2 % выслушивались хрипы в легких, у 40,4 % больных выявлялись лейкоцитоз в крови и повышенная СОЭ. При исследовании ФВД различного характера нарушения легочной вентиляции определялись у всех больных ХОБЛ, причем в 86,5 % случаев они были значительно выраженными. В бронхиальном дереве у 21,1 % пациентов регистрировалось воспаление I степени интенсивности, у 71,2 % – II степени и у 7,7 % – III степени.

Обострение ХОБЛ сопровождалось нарушениями клеточного состава ЖБАЛ и показателей местного иммунитета (табл. 1). В ЖБАЛ больных, по сравнению со здоровыми, было повышено в 1,9 раза общее количество клеток ($p < 0,05$) и понижено в 2,2 раза количество жизнеспособных клеток ($p < 0,05$). При изучении цитограммы ЖБАЛ пациентов с ХОБЛ было установлено снижение содержания альвеолярных макрофагов до $47,54 \pm 1,72$ % ($p < 0,05$) и увеличение содержания нейтрофилов до $47,98 \pm 2,54$ % ($p < 0,05$). Кроме того, в ЖБАЛ больных, по сравнению со здоровыми, снижалось содержание SIgA, IgA, IgG в 1,9–3,4 раза ($p < 0,05$).

Анализ результатов лечения показал, что в группе больных, получавших ингаляции амброксола, кашель сохранялся у 52,0 %, выделение мокроты – у 44,0 %, одышка – у 48,0 %, хрипы в легких – у 44,0 % пациен-

Таблица 1
Клеточный состав ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 52)
Общее количество клеток, 10 ⁶ /мл	1,05 ± 0,07	1,96 ± 0,33*
Жизнеспособные клетки, %	93,4 ± 1,25	41,64 ± 4,02*
Альвеолярные макрофаги, %	93,56 ± 1,31	47,54 ± 1,72*
Нейтрофилы, %	3,5 ± 0,57	47,98 ± 2,54*
Лимфоциты, %	3,33 ± 0,41	5,36 ± 0,6*
S-IgA, мг/мл	0,340 ± 0,029	0,10 ± 0,01*
IgA, г/л	0,048 ± 0,008	0,025 ± 0,003*
IgG, г/л	0,25 ± 0,06	0,12 ± 0,02*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Влияние амброксола на динамику респираторных симптомов у больных ХОБЛ (n = 52)

Симптомы	Основная группа (амброксол; n = 25)		Контрольная группа (плацебо; n = 27)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Кашель, баллы	2,45 ± 0,13	1,21 ± 0,20 ^{**}	2,46 ± 0,12	1,52 ± 0,18 [*]
Одышка, баллы	2,35 ± 0,14	1,28 ± 0,22 ^{**}	2,39 ± 0,13	1,69 ± 0,19 [*]
Хрипы, баллы	2,41 ± 0,15	0,89 ± 0,19 ^{**}	2,39 ± 0,13	1,39 ± 0,18 [*]
Продукция мокроты, баллы	2,58 ± 0,19	1,10 ± 0,22 ^{**}	2,59 ± 0,19	1,54 ± 0,23 [*]

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

тов. В контрольной группе кашель и одышка регистрировались в 74,1 %, выделение мокроты – в 70,3 %, хрипы в легких – в 77,8 % случаев.

Кроме того, после лечения амброксолом у больных были менее выражены показатели, характеризующие интенсивность клинических симптомов заболевания (табл. 2): по сравнению с контрольной группой в 1,4–1,5 раза были меньше интенсивность одышки и кашля, хрипов в легких и количество выделяемой мокроты ($p < 0,05$). Следовательно, использование амброксола оказывало выраженный муколитический эффект, уменьшало интенсивность кашля и выраженность одышки, улучшало аускультативную симптоматику в легких.

Характер проводимого лечения отразился и на показателях ФВД. После лечения у больных основной группы повысились ФЖЕЛ с $66,4 \pm 20,4$ % до $79,8 \pm 16,8$ % ($p < 0,05$) и ОФВ₁ с $44,1 \pm 16,5$ % до $54,6 \pm 14,8$ % ($p < 0,05$). В контрольной группе динамика показателей ФВД была не столь выраженной: ФЖЕЛ повысилась с $67,9 \pm 21,5$ % до $70,2 \pm 19,2$ % ($p > 0,05$), а ОФВ₁ – с $43,8 \pm 15,7$ % до $46,3 \pm 15,2$ % ($p > 0,05$).

В ходе лечения у больных обеих групп отмечалась тенденция к уменьшению интенсивности воспаления слизистой оболочки бронхов. Противовоспалительный эффект был более выраженным у больных, получавших ингаляции амброксола (рис. 1): при ФБС у 84,0 % пациентов выявлялось воспаление I степени интенсивности, у 16,0 % – II степени. В контрольной группе в бронхиальном дереве в 51,9 % случаев диагностировалось воспаление I степени интенсивности, а в 48,1 % случаев – II степени (рис. 2).

Клинический эффект терапии с использованием ингаляций амброксола сопровождался улучшением клеточного состава ЖБАЛ и показателей местного иммунитета (табл. 3). На фоне лечения в ЖБАЛ

у больных основной группы снизилось, по сравнению с исходными данными, общее количество клеток (с $1,97 \pm 0,31 \times 10^5$ /мл до $1,41 \pm 0,13 \times 10^5$ /мл; $p < 0,05$), нейтрофилов (с $47,89 \pm 2,37$ % до $25,4 \pm 1,87$ %; $p < 0,05$), повысились число жизнеспособных клеток (с $42,4 \pm 3,89$ % до $70,18 \pm 3,36$ %; $p < 0,05$) и альвеолярных макрофагов (с $47,44 \pm 1,62$ % до $70,2 \pm 3,65$ %; $p < 0,05$). Кроме того, содержание S-IgA в ЖБАЛ у них увеличилось в 1,9 раза ($p < 0,05$), IgA – в 1,5 раза ($p < 0,05$) и IgG – в 1,3 раза ($p < 0,05$). У пациентов контрольной группы клеточный состав и цитограмма ЖБАЛ не претерпели существенных изменений, а уровень S-IgA и IgG в надосадочной жидкости был ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ХОБЛ, получавших в комплексном лечении ингаляции амброксола, по сравнению с пациентами, терапия которых была традиционной, положительная динамика клинических симптомов заболевания, показателей местного иммунитета и клеточного состава ЖБАЛ была более выраженной.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что при обострении ХОБЛ особенно важными факторами, определяющими прогноз заболевания, становятся воспаление дыхательных путей и скопление слизи в просвете бронхов [21]. Одним из ведущих механизмов формирования воспаления в бронхах и его персистирующего течения являются нарушения местного иммунитета [1]. В этих условиях у больных ХОБЛ является патогенетически оправданным использование препаратов, устраняющих как мукоцилиарную недостаточность, так и дефекты в состоянии механизмов местной защиты легких. Как показали наши исследования, использование ингаляций амброксола в комплексной терапии обострения ХОБЛ оказывало выраженное противовоспалительное действие,

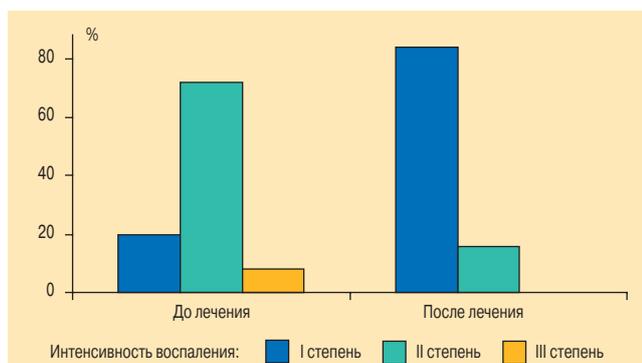


Рис. 1. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ при использовании амброксола

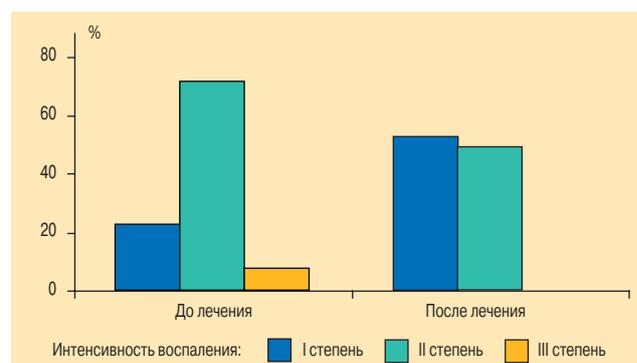


Рис. 2. Динамика эндоскопических признаков воспаления у больных ХОБЛ при использовании плацебо

Влияние амброксола на клеточный состав ЖБАЛ и показатели местного иммунитета у больных ХОБЛ

Показатели	Здоровые (n = 20)	Больные ХОБЛ (n = 52)			
		Основная группа (амброксол; n = 25)		Контрольная группа (плацебо; n = 27)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общее количество клеток, 10 ⁵ /мл	1,05 ± 0,07	1,97 ± 0,31*	1,41 ± 0,13***	1,95 ± 0,25*	1,67 ± 0,16*
Жизнеспособные клетки, %	93,4 ± 1,25	42,4 ± 3,89*	70,18 ± 3,36***	41,5 ± 3,97*	49,56 ± 5,11*
Альвеолярные макрофаги, %	93,6 ± 1,31	47,44 ± 1,62*	70,2 ± 3,65***	47,65 ± 1,65*	49,14 ± 2,26*
Нейтрофилы, %	3,5 ± 0,57	47,89 ± 2,37*	25,4 ± 1,87***	48,03 ± 2,53*	43,88 ± 2,54*
Лимфоциты, %	3,33 ± 0,41	5,41 ± 0,6*	4,82 ± 0,59*	5,31 ± 0,51*	5,81 ± 0,82*
S-IgA, мг/мл	0,34 ± 0,029	0,11 ± 0,01*	0,208 ± 0,018***	0,10 ± 0,01*	0,128 ± 0,011*
IgA, г/л	0,048 ± 0,008	0,026 ± 0,004*	0,04 ± 0,005**	0,024 ± 0,003*	0,037 ± 0,005**
IgG, г/л	0,25 ± 0,06	0,12 ± 0,01*	0,15 ± 0,01***	0,12 ± 0,02*	0,11 ± 0,007*

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению со здоровыми; ** – p < 0,05 по сравнению с показателями до лечения; *** – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

улучшало состояние местного иммунитета, повышало эффективность лечения.

Заключение

1. У больных ХОБЛ обострение заболевания сопровождается нарушением клеточного состава ЖБАЛ и уменьшением в ней содержания иммуноглобулинов.
2. Применение ингаляций амброксола (Лазолвана®) при обострении ХОБЛ улучшает клеточный состав ЖБАЛ и состояние местного иммунитета, повышает эффективность лечения больных.
3. Использование амброксола целесообразно в комплексной терапии обострения ХОБЛ.

Литература

1. Кокосов А.Н. (ред.). Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
2. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: Гэотар-Медиа; 2007, т. 1.
3. Vandervoort J., Verbanck S., Gijssels L. et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir. Med.* 2007; 101: 525–530.
4. Langsetmo L., Platt R.W., Ernst P., Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Amer. J. Crit. Care Med.* 2008; 177 (4): 396–401.
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57 (10): 847–852.
6. Mc Ghan R., Radcliff T., Fish R. et al. Predictors of rehospitalisation and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 132 (6): 1748–1755.
7. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report: updated 2006. Available at: <http://www.goldcopd.org/GuidelinesResources.asp?I=2&I2=0>
8. Визель И.Ю., Шмелев Е.И., Визель А.А. Оценка состояния больных хроническим бронхитом и ХОБЛ в период семилетнего наблюдения. *Пульмонология* 2008; 4: 41–46.
9. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными β₂-агонистами и антихолинэргическими препаратами при тяжелом обострении хронической обструктивной

болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. *Пульмонология* 2007; 3: 56–65.

10. Hasegawa I., Niisato N., Iwasaki Y., Marunaka Y. Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 343 (2): 475–482.
11. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: Астра-ФармСервис; 2003.
12. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 952–958.
13. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm. Res.* 1999; 48 (2): 86–93.
14. Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. *Biopharm. Drug Dispos.* 1995; 16: 393–401.
15. Stetinova V., Herout V., Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin. Exp. Med.* 2004; 4 (3): 152–158.
16. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. et al. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
17. Герасим В.А. Эндоскопические методы исследования. В кн.: *Болезни органов дыхания: руководство для врачей.* М.: Медицина; 1989; т. 1: 339–358.
18. Lemoine J.M. Endoskopische befunde der wesentlichen bronchopulmonalen krankheiten. *Internist* 1971; 12: 430–436.
19. Mancini G., Garbonara A., Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2 (3): 235–254.
20. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2003; 2: 111–116.
21. Burnett D., Stockley R.A. Serum and sputum alpha-2-macroglobulin in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1981; 36: 512–516.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, зав. пульмонологическим отделением городской клинической больницы № 21 Уфы; тел.: (347) 232-80-00; e-mail: babe@bk.ru.
 Петряков Валерий Владиславович – врач городской клинической больницы № 21; тел. (347) 232-80-00.
 Фархутдинов Шамиль Усманович – к. м. н., зам. начальника медицинской службы ВМС управления ФСБ России по Республике Башкортостан; тел.: (347) 276-59-52.

Поступила 12.02.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-036.12-085.23