

Эффективность небулизаций электролизного раствора серебра у больных ХОБЛ

ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, г. Надым

A.A.Lobanov, I.A.Shustikov

Efficiency of nebulizations of ionized silver solution in patients with chronic obstructive lung disease

Summary

The main problem in preventing exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is high cost of medication for regular use and low income of the most patients. Frequent need in antibiotic therapy in COPD patients with concomitant polyvalent allergy, virus infections, antibiotic resistance of pathogens arises some problems in prevention and treatment of COPD. Today there is a great need not only in potent antibiotics but also in additional cheap treatment methods for use in regular basis. These methods should be applicable to other treatments and be active against not only bacterial flora but also other microorganisms. One of such methods meeting these requirements is nebulization of ionized silver solution. Aim of this study was clinical investigation of a new method for prevention of COPD exacerbations using nebulization of ionized silver solution. This double-blind, randomized, placebo-controlled study of long-term therapy with nebulization of ionized silver solution was carried out in 160 patients with mild to moderate COPD. The treatment duration varied from 30 to 180 days. Results showed positive changes in lung function and clinical symptoms. Number and duration of COPD exacerbations associated with acute respiratory virus infections decreased. The optimal daily dose of ionized silver via inhalations was 2 mg.

Резюме

Проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности длительного (в течение 6 месяцев) применения небулизаций электролизного раствора серебра у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В исследовании принял участие 161 пациент с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, получая 1 раз в день небулизации электролизного раствора серебра на протяжении 30–180 дней. В ходе исследования выявлены положительная динамика показателей ФВД и клинической симптоматики, снижение количества и длительности обострений ХОБЛ, ассоциированных с острыми респираторными вирусными заболеваниями. Выявлена оптимальная суточная доза ионизированного серебра, составившая при ингаляционном применении 2 мг в сутки.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний [1, 2]. Важными проблемами профилактики обострений ХОБЛ являются высокая стоимость современных препаратов для постоянного приема и низкий доход большинства пациентов. Необходимость проведения частых курсов антибиотикотерапии у пациентов с ХОБЛ в сочетании с поливалентной аллергией, вирусными инфекциями, антибиотикорезистентностью существенно затрудняет профилактику и лечение обострений заболевания. На сегодняшний день ощущается острая потребность не столько в мощных антибиотиках, сколько в недорогих "вспомогательных" средствах, пригодных для длительного применения, сочетающихся с другими видами лечения, активных не только в отношении бактериальной флоры, но и других микроорганизмов. Одной из возможных методик, отвечающих данным требованиям, является применение небулизаций электролизного раствора серебра.

Целью исследования являлась разработка и клиническая апробация метода профилактики обострений ХОБЛ с помощью небулизаций электролизного раствора серебра.

Материалы и методы

В исследовании принимал участие 161 пациент с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения (88 мужчин и 72 женщины) в возрасте от 35 до 65 лет, средний возраст — 48 лет. Все пациенты контактировали с профессиональными вредностями — цементом или сварным аэрозолем. После оформления информированного согласия они были разделены на 5 групп, сопоставимых по тяжести заболевания, возрасту и полу. Группы, получающие небулизации электролизного раствора серебра, и группа плацебо имели равную численность (по 36 человек в каждой), в группу контроля вошли 17 пациентов. Распределение в группы, получавшие небулизации, происходило в случайном порядке. Пациенты получали 1 раз в сутки в одно и то же время небулизации электролизного раствора серебра. Суточная доза составила: в 1-й группе — 1 мг, во 2-й — 2 мг, в 3-й — 4 мг; больные 4-й группы получали плацебо (0,9 %-ный изотонический раствор натрия хлорида). Группа контроля в связи с некомплаентностью пациентов (отсутствием желания поддерживать терапию) за время всего исследования лечения не получала. После прохождения 30-дневного

курса ингаляций 28 пациентов, имеющих личные небулайзеры, продолжили ингаляции электролизного раствора серебра в соответствующей их группе суточной дозе. Длительность курса для них составила 6 месяцев (180 дней). Пациенты из группы плацебо в дальнейшем исследовании участия не принимали. Результаты сравнивали с группой контроля (17 человек). Ингаляции электролизного раствора серебра проводились 1 раз в день с помощью ультразвуковых небулайзеров. Всем пациентам до начала исследования, на 15-й и 30-й дни была проведена спирометрия, каждому 2-му — бодиплетизмография с помощью аппарата *Masterlab / Masterskrin* (*Erich Jaeger*, Германия), также оценивали клиническую симптоматику, количество и длительность обострений ХОБЛ, связанных с ОРВИ. Контрольное обследование пациентов, получающих ингаляции на протяжении 6 месяцев, выполнялось на 90-й и 180-й дни.

Статистическая обработка производилась с помощью электронных таблиц *Excel* и пакета программ *Statistica*. Для каждой группы был проведен расчет должного объема выборки с помощью формулы Лера ($n_{\text{долж.}}$ по объему форсированного выдоха за 1-ю с — ОФВ₁). Произведена оценка асимметрии и эксцесса вариационного ряда ОФВ₁, что составило в группах: 1-й (As/σ_{As} 3,3; σ_{Ex} 3,6); 2-й (As/σ_{As} 3,8; σ_{Ex} 3,9); 3-й (As/σ_{As} 4,0; σ_{Ex} 3,3); 4-й (As/σ_{As} 3,2; σ_{Ex} 3,8). Для внутригрупповых сравнений использовался критерий Вилкоксона, для межгрупповых сравнений — критерий Манна–Уитни.

Результаты

При анализе динамики ОФВ₁ статистически достоверное увеличение ($p < 0,05$) наблюдалось на 15-й день лечения во 2-й и в 3-й группах (на 7,4 и 8,6 % соответственно, в то время как в 1-й группе достоверный прирост ($p < 0,05$) был достигнут только на 30-й день терапии (7,4 % от исходного значения). Данный показатель за 6 месяцев увеличился в 1-й группе на 8,4 %, во 2-й группе — на 9,6 %, в 3-й группе — на 10 % от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверный прирост ОФВ₁ не отмечался ($p > 0,05$), как показано на рис. 1. При

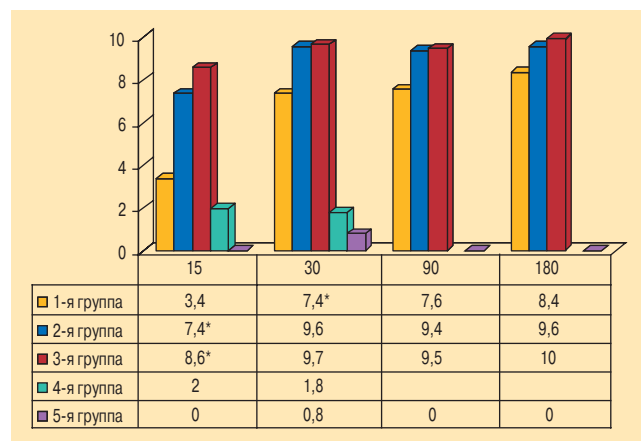


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$.

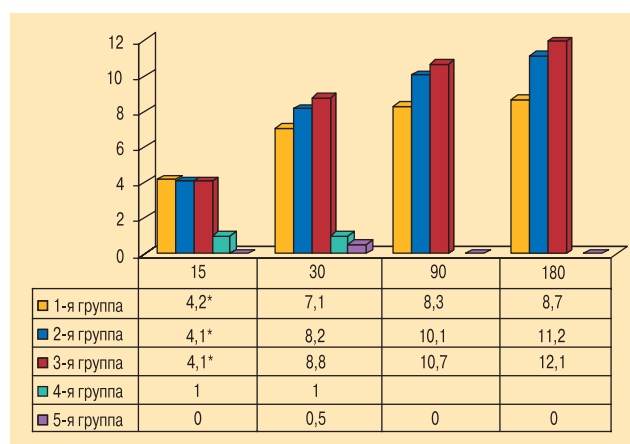


Рис. 2. Динамика ОФВ₁ / ЖЕЛ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$.

анализе динамики индекса Тиффно (отношение ОФВ₁ к жизненной емкости легких — ЖЕЛ) выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение данного показателя во всех 3 группах, принимающих небулизацию серебра, уже на 15-й день лечения с последующим медленным увеличением на протяжении 6 месяцев, что составило на 15-й день в 1-й группе 4,2 %, во 2-й — 4,1 %, в 3-й — 4,1 % от исходного значения, а на 180-й день в 1-й группе — 8,7 %, во 2-й — 11,2 %, в 3-й — 12,1 % от от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверного прироста индекса Тиффно не получено ($p > 0,05$), как показано на рис. 2.

При анализе динамики остаточного объема легких (ООЛ) статистически достоверное снижение ($p < 0,05$) наблюдалось на 15-й день лечения во 2-й и в 3-й группах на 6 и 8 % соответственно, в то время как в 1-й группе достоверное снижение ООЛ ($p < 0,05$) было достигнуто только на 30-й день лечения (5 % от исходного значения). Данный показатель за 6 месяцев снизился в 1-й группе на 5 %, во 2-й группе — на 8 %, в 3-й группе — на 10 % от исходного значения. В группах плацебо и контроля достоверное снижение ООЛ не выявлено ($p > 0,05$), как показано на рис. 3.

Положительная динамика интегрального показателя тяжести клинической симптоматики (ИП) наблюдалось во всех группах, где использовались

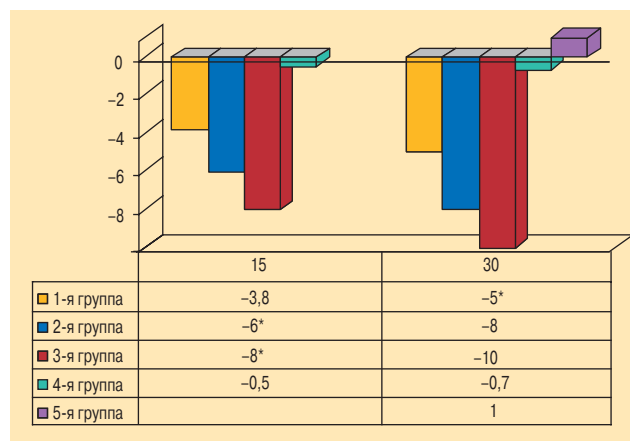


Рис. 3. Динамика ООЛ (% от исходного значения)
Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

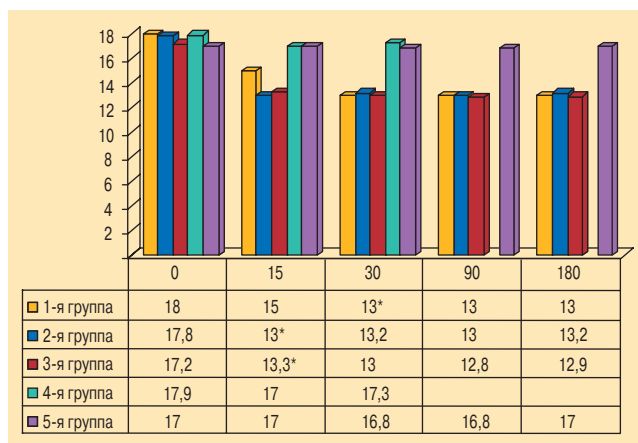


Рис. 4. Динамика интегрального клинического показателя (% от исходного значения)

Примечание: * — $p < 0,05$.

небулизации серебра. Достоверное снижение ИП ($p < 0,05$) было отмечено на 15-й день лечения во 2-й и 3-й группах, в 1-й группе достоверное снижение ИП ($p < 0,05$) достигло максимума на 30-й день и более не изменялось на протяжении всего исследования. Снижение данного показателя во всех группах, принимающих небулизации серебра, достоверно отличалось ($p < 0,01$) от группы плацебо и группы контроля (рис. 4).

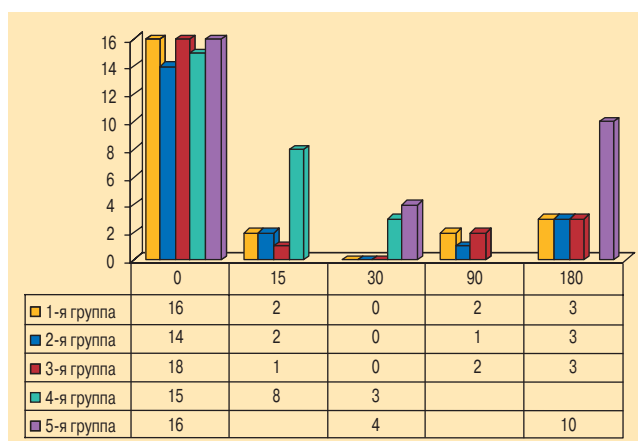


Рис. 5. Количество обострений ХОБЛ (% от исходного значения)

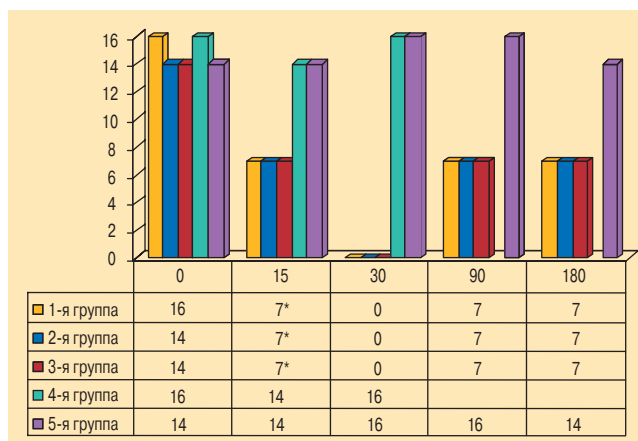


Рис. 6. Продолжительность обострений ХОБЛ (% от исходного значения)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Во всех группах, принимающих небулизации серебра, наблюдалось достоверное снижение количества случаев обострений ХОБЛ по сравнению с группой контроля и группой плацебо ($p < 0,01$), как показано на рис. 5. Продолжительность обострений у этих пациентов снизилась более чем в 2 раза, достоверно отличалась ($p < 0,01$) от группы плацебо и группы контроля уже на 15-й день лечения и далее на протяжении всего исследования была достоверно ниже, чем в группе плацебо и группе контроля (рис. 6). Достоверные отличия показателей функции внешнего дыхания (ФВД), ИП, снижения количества и продолжительности обострений ХОБЛ при небулизациях электролизного раствора серебра в суточной дозе 2 и 4 мг выявлены не были ($p > 0,05$).

Обсуждение

Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются снижение местных защитных факторов дыхательных путей после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и, как следствие, активация бактериальной микрофлоры. Снижение частоты и продолжительности обострений ХОБЛ, в первую очередь, обусловлено антисептическим действием серебра [3, 4]. Ионы серебра, попадая в дыхательные пути, образуют нестабильные комплексы с отрицательно заряженными группами макромолекул [5]. Ионы серебра положительно заряжены и слабо сорбируются на одноименно заряженные здоровые клетки эпителия [6]. Мишенью избирательной адгезии служат отрицательно заряженные участки поврежденной слизистой, поверхность микроорганизмов, гликопротеиды мокроты. Прицельное накопление серебра в данных зонах препятствует колонизации патогенной микрофлоры на слизистой дыхательных путей.

Положительная динамика показателей ФВД и клинической симптоматики, вероятно, обусловлена уменьшением отека стенки бронха в результате снижения активности патогенной микрофлоры. Кроме того, ионы серебра способны разрушать дисульфидные связи гликопротеидов мокроты, что увеличивает ее текучесть и способствует дренированию бронхов. Даже при необратимой обструкции удаление мокроты из дыхательных путей способствует достоверному улучшению показателей ФВД. Хотя это улучшение не сопоставимо с эффектом бронхолитиков, оно достигается за счет коррекции важнейших механизмов прогрессирования ХОБЛ.

Допустимая концентрация металлического серебра во вдыхаемом воздухе при постоянном воздействии — $0,02 \text{ мг/дм}^3$ (код 44.40-22.4), т. е. 11–22 мг в сутки. Достоверного улучшения показателей ФВД удалось достичь при суточной дозе серебра значительно меньше допустимой, что, вероятно, связано с повышением активности серебра в ионизированном состоянии и адресной доставкой ионов к месту воздействия при небулизации.

Эффект серебра является дозозависимым, однако эта зависимость имеет нелинейный характер, о чем

свидетельствуют значительные отличия в скорости наступления эффекта между группой пациентов, принимавших 1 мг серебра, и группами, получавшими 2 и 4 мг серебра, и незначительные различия между группами пациентов, которым ингалировали 2 и 4 мг серебра.

Заключение

1. Небулизации электролизного раствора серебра оказывают положительное влияние на ФВД и выраженность клинической симптоматики у больных ХОБЛ, что проявляется достоверным (по отношению к исходным результатам и плацебо) увеличением ОФВ₁ и индекса Тиффно, уменьшением ООЛ, снижением интегрального показателя выраженности клинической симптоматики.
2. Небулизации электролизного раствора серебра способствуют достоверному (по отношению к исходным результатам и плацебо) уменьшению частоты и длительности обострений ХОБЛ, связанных с ОРВИ.
3. Суточная доза серебра, составляющая 2 мг, является оптимальной для ингаляционного применения, т. к. при повышении ингалируемой дозы > 2 мг статистически значимое изменение ОФВ₁ и ООЛ не отмечено, а при уменьшении дозы в 2 раза позднее достигается достоверное изменение данных показателей ФВД.
4. Небулизации 1–4 мг электролизного раствора серебра в сутки на протяжении 180 дней не вызывают ухудшения состояния пациентов.

Литература

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; 1999.
2. Siafakas N.M., Vermeire P., Pride N.B. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). Eur. Respir. J. 1995; 6 (suppl. 16): 1–121.
3. Баженов Е.Е., Поташов Д.А., Волковская Н.Е. и др. Опыт лечения больных хроническим гнойным бронхитом ионами серебра, цинка и меди, методом повторных бронхоскопических санаций. В кн.: Материалы 11-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2001. 157, № 585.
4. Иванов В.Н., Ларионов Г.М., Кулиш Н.И. и др. Некоторые экспериментальные и клинические результаты применения катионов серебра в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 53–62.
5. Родионов А.П., Родионова С.С., Родионова Т.П., Родионов П.П. Серебро: области практического использования — от военной техники до медицины. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 7–18.
6. Есменская Н.Б., Ершов Ю.А., Плещенева Т.В. Применение лекарственных препаратов серебра за рубежом. В кн.: Серебро в медицине и технике: Сборник трудов. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1999. № 4: 43–46.

Поступила 21.11.06
© Лобанов А.А., Шустиков И.А., 2008
УДК 616.24-036.12-085