

Комбинированная ингаляционная длительная терапия при хронической обструктивной болезни легких растворами ипратропиума бромидом и амброксола у интенсивно курящих пациентов

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.R.Tatarsky, E.V.Sukhanova, E.V.Bobkov, A.V.Kiryukhin

Long-term combined inhaled therapy with ipratropium bromide and ambroxol of heavy smoking patients with chronic obstructive lung disease

Summary

The study was aimed to investigate the efficiency of long-term combined inhaled therapy with ipratropium bromide and ambroxol via compressor pneumatic nebulizer in 86 COPD patients. Significant improvement in clinical status, physical tolerance and cell content (macrophages, neutrophils) of induced sputum was revealed in all the patients in comparison with a control group. Mild to moderate COPD patients had considerable improvement in FEV₁. The authors concluded that the proposed treatment had resulted in the positive effects.

Резюме

Настоящая работа посвящена изучению эффективности длительной комбинированной ингаляционной терапии с использованием небулайзера растворов ипратропиума бромидом и амброксола у 86 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. В отличие от контрольной группы, через 18 мес. были отмечены достоверное уменьшение клинических проявлений болезни, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей клеточного состава (макрофаги, нейтрофилы) индуцированной мокроты, а у больных с легкой и среднетяжелой стадиями заболевания — достоверный прирост ОФВ₁. Авторами делается вывод о положительном эффекте предложенной программы лечения.

Важнейшим событием современной клинической пульмонологии является: описание и выделение в отдельную нозологическую форму хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания, характеризуемого частично обратимым ограничением воздушного потока, вызываемого неаллергической реакцией легочной ткани на различные патогенные частицы и газы (поллютанты). Термин "ХОБЛ" утратил свой прежний смысл как собирательное понятие болезней, протекающих с ведущим симптомом обструкции дыхательных путей. В настоящее время доминирующая идеология ХОБЛ изложена в документе "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких" (*GOLD*) — совместном проекте Института сердца, легких, крови (США) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2001, 2003).

В исследовании *Global Burden of Disease Study*, проведенном при содействии ВОЗ и *World Bank*, показатели распространенности ХОБЛ на 1990 г. составили 9,34 / 1 000 — для мужчин, и 7,33 / 1 000 — для женщин [1]. По данным ВОЗ (*WHO*, 1999), ХОБЛ занимает 5-е место среди основных причин общей смертности во всем мире. Авторы национальной программы по ХОБЛ в своих комментариях, касающихся *GOLD*, указывают [2], что в России, по результатам подсчетов с использованием эпидемиоло-

гических маркеров, гипотетически должно быть около 11 млн больных ХОБЛ. Однако, по официальной статистике, их число не превышает 1 млн человек.

Как правило, заболевание диагностируется в поздних стадиях, когда самые современные лечебные программы не позволяют замедлить неуклонное прогрессирование болезни, являющейся основной причиной высокой смертности больных ХОБЛ [2]. ХОБЛ ведет к значительной утрате трудоспособности, снижению производительности труда и качества жизни, причем эти последствия усугубляются по мере прогрессирования болезни. Обострения и дыхательная недостаточность, развивающиеся при тяжелом течении ХОБЛ, требуют частых госпитализаций и длительного дорогостоящего лечения, включая длительную терапию кислородом, вспомогательную вентиляцию легких и хирургические методы [1, 2].

Высокая распространенность этого заболевания связана с ухудшением экологических условий жизни: атмосферными проявлениями (домашним загрязнением воздуха), длительным воздействием профессиональных факторов (пыли, содержащей кадмий и кремний [3, 4]), химических раздражителей и паров вредных веществ и, главное, с широким распространением курения табака. Для курящих лиц характерны максимальные показатели смертности

от ХОБЛ [2]. Считается, что отказ от курения — самый простой и эффективный способ профилактики ХОБЛ, однако на практике такая задача является трудновыполнимой.

Реально отказаться от курения при использовании самых современных психотерапевтических приемов и заместительной терапии никотином может не более 6–8 % пациентов. В основе ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс, вовлекающий в патологический процесс все основные структуры легких с накапливающимися морфологически необратимыми изменениями в них. В связи с этим встает вопрос о разработке и использовании в клинике методов, снижающих повреждающее воздействие табачного дыма на органы дыхания и замедляющих прогрессирование ХОБЛ. Особенности воспалительного процесса в легких в результате воздействия табачного дыма являются: отек стенки бронхов, повышенное образование секрета по причине гиперплазии и гипертрофии желез подслизистого слоя и бокаловидных клеток. Степень выраженности воспаления увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов. При увеличении секрета увеличивается миграция в просвет бронхов палочкоядерных лейкоцитов. В основе повреждения эндотелия лежат механизмы воздействия нейтрофильной эластазы и кислородных радикалов, дисбаланс системы протеаза–антипротеаза под влиянием табачной смолы и дыма.

Нарушение мукоциллиарного клиренса способствует активизации бактериальной флоры верхних дыхательных путей. При прогрессировании ХОБЛ могут возникать плоскоклеточная метаплазия, атрофия и дисплазия эпителия, усугубляется обструкция бронхов, формируется эмфизема легких и пневмосклероз, развивается легочная гипертензия, происходят структурные изменения в правых отделах сердца. Исходя из особенностей этиологии и патогенеза воспаления дыхательных путей, основное направление медикаментозной терапии направлено на разработку и внедрение методов противовоспалительной терапии, способной максимально поддерживать дренажную функцию бронхов. Как показали многочисленные международные исследования, проведенные как в Европе, так и США (*Euroscop, Lung Health II, Isolde*) назначение большим ХОБЛ с этой целью ингаляционных глюкокортикостероидов оказалось значительно менее эффективным, чем при бронхиальной астме. Поэтому одним из наиболее перспективных подходов, направленных на поддержание дренажной функции бронхов, считается длительное использование комбинации ингаляционного М-холинолитика (ипратропиума бромид), уменьшающего стимуляцию ирритантных рецепторов дыхательных путей и бронхоконстрикцию в сочетании с амброксолом гидрохлорида (амброксол), активно стимулирующим образование нормального секрета в бронхиальном дереве. Кроме влияния на продукцию слизи в дыхательных путях и образование сурфактанта, амброксол также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

Успешная ингаляционная терапия ХОБЛ зависит не только от правильного выбора препарата, но и от адекватного способа доставки лекарства в дыхательные пути. Один из таких подходов связан с получением аэрозоли бронхолитических препаратов с использованием небулайзеров [5–8]. Скорость воздушного потока при ингаляции через небулайзер составляет 4–8 л / мин [9], дисперсность частиц — 1–5 мкм [10–12]. Установлено, что оптимальным размером частиц аэрозолей бронходилататоров для больных ХОБЛ тяжелой степени является 3 мкм [13]. Таким образом, небулайзерная терапия обеспечивает оптимальный размер частиц и оптимальный путь доставки бронходилататоров и мукорегуляторов в просвет бронхов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ [14]. Кроме того, появляется возможность широкого маневра дозами лекарственных веществ без появления нежелательных эффектов передозировки последних [14]. Использование небулайзера является более простым методом терапии, не требует обучения пациентов дыхательному маневру и контроля врача над техникой проводимой ингаляции. Введение лекарственных аэрозолей с помощью небулайзера позволяет быть более уверенным, что больной получит необходимую дозу лекарственного препарата. Немаловажным эффектом ингаляции через небулайзер является увлажнение бронхиального дерева. Использование небулайзеров отвечает требованиям экологической безопасности [15], приводит к быстрому развитию бронхорасширяющего действия и увеличивает экономический эффект терапии [16–19].

Цель работы

Целью исследования явилось изучение влияния длительной небулизационной комбинированной терапии ипратропиумом бромид (Атровентом) и амброксолом гидрохлорида (Амброксол) на течение и темпы прогрессирования ХОБЛ у пациентов, продолжающих интенсивно курить.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 86 пациентов с частыми обострениями ХОБЛ в возрасте от 45 до 75 лет с продолжительным стажем и высокой интенсивностью курения (30 ± 15 лет, индекс курящего человека (ИКЧ) > 200), на момент исследования находящиеся вне выраженного обострения заболевания и продолжающие активно курить. Больные были распределены по степени тяжести ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD, 2003 (больные с IV стадией заболевания в исследование не включались). У всех пациентов при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечались отрицательные бронходилатационный и ингаляционный тест с метахолином. При аллергологическом обследовании получены отрицательные скарификационные кожные тесты с неинфекционными аллергенами,

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту, стажу курения, длительности кашля и одышки

Группы (n = 86)	Пол		Возраст, лет	Стаж курения, лет	Длительность, лет	
	Мужчины	Женщины			кашля	одышки
1-я (n = 56)	51 (91 %)	5 (9 %)	58,2 ± 8,0	38,0 ± 8,0	28 ± 6	8,8 ± 5,2
2-я (n = 30)	28 (93 %)	2 (7 %)	59,0 ± 8,2	36,0 ± 9,6	27,4 ± 6	9,0 ± 4,0

отрицательные внутрикожные тесты с грибковыми аллергенами. Обязательным условием включения пациента в исследуемую группу являлось исключение любой другой легочной и соматической патологии.

1-я группа (56 пациентов) на протяжении 18 мес. получала ингаляции растворами ипратропиума бромида (Атровента) по 250 мкг 2 раза в сут. и амброксола гидрохлорида (Амбраксола) по 15 мг 2 раза в сут. (препараты фирмы "Boehringer Ingelheim", Австрия) 10 дней каждого месяца при помощи активируемых вдохом поточных небулайзеров NE-CX, NE-CX-3 ("Omron", Япония). Приборы производят аэрозоль с диаметром частиц от 3–8 мк и сертифицированы по низкочастотной каскадной импакции в соответствии с международным стандартом prEN 13544-1.

2-ю (контрольную) группу составили 30 пациентов с ХОБЛ, которые также наблюдались в течение 18 мес., продолжали курить, но не получали активной ингаляционную терапию.

Для контроля над течением заболевания исходно и через 18 мес. использовались:

- клиническая оценка состояния больных по специально разработанной анкете, учитывающей динамику симптомов заболевания, выраженную в баллах (0 — отсутствие, 1 — улучшение, 2 — ухудшение, 3 — не изменилось). Уменьшение суммы баллов свидетельствовало о положительном влиянии лечения на клиническую картину заболевания;
- оценка влияния на ФВД — функциональные легочные тесты (показатели: форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), л; ФЖЕЛ в 1-ю мин (ФЖЕЛ₁), л; индекс Тиффно, %), проводимые на спироанализаторе "SuperSpiro" (Великобритания);
- определение толерантности к физической нагрузке (показатель максимальной нагрузки при субмаксимальной частоте сердечных сокращений (ЧСС), кгм / мин) на велоэргометре "Велоэрготест — ВЭ-05 с Босет 6000" (Германия);
- цитологическое исследование индуцированной мокроты, получаемой с помощью ультразвукового небулайзера NE-U12 "Omron" (Япония) по методике Pin [20] в модификации Попова [21, 22]. Анализировались состав и показатели общего

числа клеток мокроты. Исследование проводилось исходно и через 12 мес. От начала терапии.

Анализ статистических данных проводился с использованием программы *Statistica for Windows 5,0* ("StatSoft") с вычислением средних значений и среднеквадратичного отклонения выборки. Достоверность различий одноименных показателей внутри групп определялись при помощи парного t-теста Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Пациенты 1-й группы при оценке динамики клинических симптомов имели достоверное ($p < 0,001$) уменьшение клинических проявлений болезни (рис. 1, 2). В этой группе у пациентов с I стадией ХОБЛ выраженность симптомов уменьшилась в 3,5 раза, со II стадией — в 2,8 раза, а с III — в 3 раза.

У пациентов 2-й группы также отмечалось уменьшение симптомов (рис. 3), не носящее достоверный характер. Через 18 мес. сумма баллов у них имела лишь тенденцию к снижению.

Использование комбинированной терапии повлияло на функциональные показатели пациентов 1-й группы. При анализе функциональных показателей отмечается достоверный прирост ФЖЕЛ₁ у пациентов 1-й группы с легким и среднетяжелым течением:

- легкое течение: до лечения — $2,6 \pm 0,4$, после лечения — $3,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$);
- среднетяжелое течение: до лечения — $1,4 \pm 0,9$, после лечения — $1,6 \pm 0,2$ ($p < 0,05$).

У пациентов с легким течением ХОБЛ отмечено достоверное увеличение индекса Тиффно (исходно — $65,0 \pm 5,8$ %, через 18 мес. — $72,0 \pm 4,2$ %; $p < 0,05$). Во всех остальных группах другие показатели ФВД имели тенденцию к приросту, но достоверной значимости не имели ($p > 0,05$) (табл. 3).

При анализе результатов толерантности к физической нагрузке при проведении велоэргометрии (ВЭМ) уровень максимальной нагрузки при до-

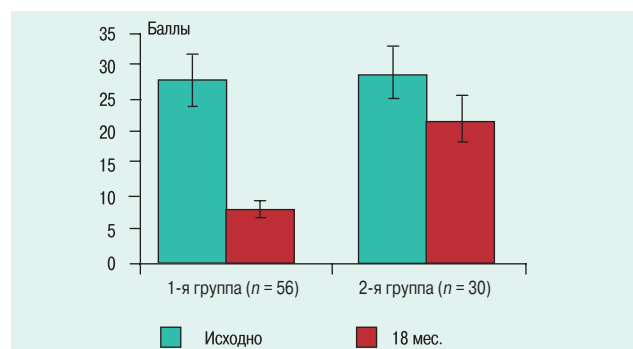


Рис. 1. Общая динамика симптомов

Таблица 2
Распределение больных по степени тяжести ХОБЛ

Группы (n = 86)	Легкая	Средняя	Тяжелая
1-я (n = 56)	14	32	10
2-я (n = 30)	10	14	8

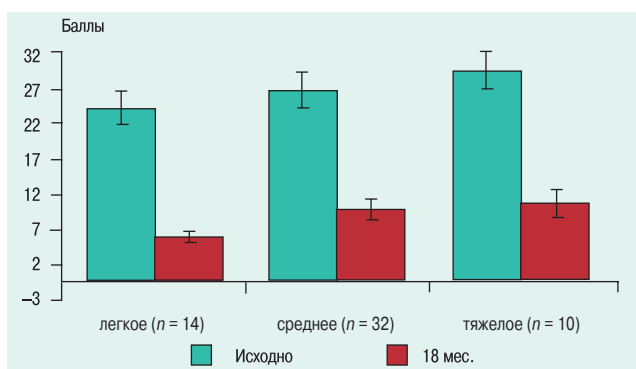


Рис. 2. Динамика симптомов у больных 1-й группы

стижении субмаксимальной ЧСС достоверно повысился у всех пациентов 1-й группы ($n = 56$) и составил (кгм / мин):

- легкое течение: до лечения — 636 ± 132 , после лечения — 778 ± 106 ($p < 0,01$);
- среднетяжелое течение: до лечения — 256 ± 106 , после лечения — 458 ± 169 ($p < 0,001$);
- тяжелое течение: до лечения — 260 ± 74 , после лечения — 440 ± 165 ($p < 0,001$).

Для пациентов 2-й группы достоверных изменений вентиляционных показателей за период наблюдения выявлено не было (табл. 4.)

Анализ показателей клеточного состава индуцированной мокроты выявил следующие различия. В 1-й группе, получающей длительную ингаляционную терапию, цитоз клеток через 12 мес. снизился в 1,3 раза. Изменение по клеточному составу: нейтрофилы — $2,16 \pm 0,3$ vs. $1,12 \pm 0,5$ ($p < 0,05$); макрофаги — $1,07 \pm 0,4$ vs. $1,4 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

Во 2-й группе, не получающей терапии, достоверного изменения этих показателей не отмечено (табл. 6).

По нашему мнению положительные эффекты длительной комбинированной ингаляционной терапии через небулайзер растворами ипратропиума бромид и амброксола связаны со следующими факторами:

- уменьшение бронхоконстрикции в ответ на раздражение ирритантных рецепторов (ипратропиума бромид);

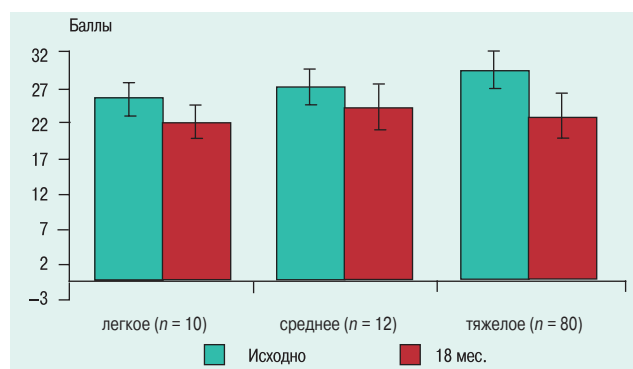


Рис. 3. Динамика симптомов у больных 2-й группы

- снижение гиперсекреции в верхних отделах дыхательных путей за счет снижения активности слизистых желез, иннервируемых ветвями *n. vagus*, уменьшения образования мокроты, являющейся средой для колонизации инфекционных агентов, и обструкции дыхательных путей вязким секретом (интрапроприум бромид);
- увеличение продукции секрета пониженной вязкости, богатого сурфактантом, особенно в нижних отделах дыхательных путей (терминальных и респираторных бронхиолах) за счет стимуляции бокаловидных клеток, клеток Клара (амброксол);
- увеличение секреции в уязвимых, особенно чувствительных и функционально значимых структурах легочной ткани (терминальные и респираторные бронхиолы), когда улучшение мукоцилиарного клиренса приводит к эффекту "промывания", "отмывания" и удаления патогенетически значимых компонентов табачного дыма, большого количества активированных гранулоцитов, продуктов их деградации, избыточного количества пристеночных ферментов, свободных радикалов. Этот эффект "отмывания" можно сравнить с эффектом, получаемым при проведении бронхоальвеолярного лаважа (терапевтический, медикаментозный, бронхоальвеолярный лаваж).

Таблица 3

Динамика функциональных показателей в 1-й группе больных

Стадии	ФЖЕЛ, л		ФЖЕЛ ₁ , л		ИТ, %		ВЭМ, кгм / мин	
	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.
Легкая (n = 14)	4,0 ± 0,7	4,44 ± 0,7	2,6 ± 0,4	3,2 ± 0,5*	65,0 ± 5,8	72,0 ± 4,2*	640 ± 132	778 ± 106**
Средняя (n = 32)	2,2 ± 0,55	2,45 ± 0,53	1,4 ± 0,9	1,6 ± 0,2*	66,4 ± 18,4	67,7 ± 16,2	256 ± 106	458 ± 169***
Тяжелая (n = 10)	1,7 ± 0,4	2,0 ± 0,46	0,98 ± 0,25	1,14 ± 0,28	49 ± 3,5	59,5 ± 2,9	260 ± 74	440 ± 165**

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 4

Динамика функциональных показателей во 2-й группе больных

Стадии	ФЖЕЛ, л		ФЖЕЛ ₁ , л		ИТ, %		ВЭМ, кгм / мин	
	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.	Исходно	18 мес.
Легкая (n = 10)	3,8 ± 0,8	4,1 ± 0,7	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,5	68,7 ± 6,3	68,5 ± 4,8	585 ± 185	530 ± 150
Средняя (n = 14)	2,42 ± 0,6	2,38 ± 0,5	1,5 ± 0,2	1,46 ± 0,2	63,4 ± 24,4	62,0 ± 19,8	400 ± 145	372 ± 152
Тяжелая (n = 8)	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,34	1,02 ± 0,23	0,98 ± 0,24	49,0 ± 13,3	49,4 ± 14,5	255 ± 94	200 ± 84

Таблица 5

Динамика показателей клеточного состава мокроты в 1-й группе

n = 21	Цитоз 10 ⁶	АМ 10 ⁶	ПЯЛ 10 ⁶	ЭОЗ 10 ⁶	ЛИМФ 10 ⁶
Исходно	3,27 ± 0,4	1,07 ± 0,4	2,16 ± 0,3	0,06 ± 0,03	0,03 ± 0,01
12 мес.	2,5 ± 0,4**	1,4 ± 0,4*	1,12 ± 0,5**	0,97 ± 0,02	0,03 ± 0,03

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; АМ — альвеолярные макрофаги, ПЯЛ — палочкоядерные лимфоциты, ЭОЗ — эозинофилы, ЛИМФ — лимфоциты.

Таблица 6

Динамика показателей клеточного состава мокроты во 2-й группе

n = 10	Цитоз 10 ⁶	АМ 10 ⁶	ПЯЛ 10 ⁶	ЭОЗ 10 ⁶	ЛИМФ 10 ⁶
Исходно	3,6 ± 0,4	1,3 ± 0,6	2,28 ± 0,5		
12 мес.	3,2 ± 0,5	1,4 ± 0,4	1,9 ± 0,6		

Заключение

Использование длительной программы ингаляционной терапии растворами ипратропиума бромид и амброксола приводит к уменьшению клинических проявлений болезни, темпов прогрессирования, уменьшает степень активности воспалительного процесса, улучшая дренаж бронхов у пациентов, продолжающих активно курить. Данная терапия может рассматриваться в качестве методов лечения и вторичной профилактики ХОБЛ, позволяющих стабилизировать дренажную функцию бронхов на максимально возможном для данных пациентов уровне и таким образом контролировать течение их заболевания.

Литература

1. Доклад рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) — пересмотр 2003 г. — <http://www.goldcopd.com>.
2. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
3. Postma D.S. Epidemiology of COPD risk factors IICOPD: Diagnosis and treatment. Excerpta Medica, 1996, 17 Report. Chronic bronchitis in Great Britain. Br. Med. J. 1961; 2: 973.
4. Burge P.S. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur. Respir. J., 1994; 7: 1032–1034.
5. Бакенова Р., Сейсембекова Т., Чернова Н., Кенжина З. Использование небулайзера в лечении бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Пульмонология 1998; Прил.: Сборник резюме 8-го Национально конгресса по болезням органов дыхания: 10.
6. Гельцер Б.И., Майданов Ю.Б. Функциональная активность сурфактанта легких при хроническом бронхите. Тер. арх. 1997; 3: 9–12.
7. Овчаренко С.И. Хронические обструктивные заболевания легких (современные концепции и перспективные направления). Тер. арх. 1996; 8: 86–88.
8. Игнатев В., Заблоцкая П., Алкацева И. Эффективность небулайзерной терапии беродуалом. Пульмонология 1998; Прил.: Сборник резюме 8-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 440.
9. Knoch M., Sommer E. Jet nebulizer design and function. Eur. Respir. Rev. 2000; 10: 183–186.
10. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow; tract. Hlth Phys. 1966; 12:173–208.
11. Barry P., O'Callaghan C. Therapeutic aerosols. Medicine (Lond.) 1995; 23: 270–273.
12. Smith L.J. Aerosols. In: Baum G.L., Grapo J.D., Celli B.R., Karlinsky J.B., eds. Textbook of pulmonary diseases. Philadelphia; New York, Lippincott-Raven Publishers; 1998. 313–320.
13. O'Callaghan C., Barry P. The science of nebulized drug delivery. Thorax 1997; 52 (suppl. 2): S31–S44.
14. Bowler S.D., Mitchell C.A., Armstrong J.G., Scicchitano R. Nebulized fenoterol and i.v. aminophylline in acute severe asthma. Eur. J. Respir. Dis. 1987; 70 (5): 280–283.
15. Matthys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. Eur. Respir. Rev. 1997; 7: 29–31.
16. Idris A.H., McDermott M.F., Raucchi J.C. et al. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent ineffectiveness to nebulizer. Chest 1993; 103: 665–672.
17. Rodrigo C., Rodrigo G. Salbutamol treatment of acute severe asthma in the ED: MDI versus handiheld nebulizer. Am. J. Emerg. Med. 1998; 16: 637–642.
18. Maguire G.P., Newman T., DeLorenzo L.J. et al. Comparison of a hand-held nebulizer with a metered dose inhaler-spacer combination in acute obstructive pulmonary disease Chest 1991; 100: 1300–1305.
19. Gates C J, Rowe B.H. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane library, Oxford: Update Software; 2000; Issue 3.
20. Pin I., Gibson P.G., Kolendovicz R. et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 1992; 47: 25–29.
21. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E., et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. Eur. Respir. J. 1995; 8: 559–565.
22. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Применение метода индуцированной мокроты для оценки интенсивности воспаления дыхательных путей. Пульмонология 1998; 2: 81–87.

Поступила 07.04.05

© Коллектив авторов, 2005

УДК [616.24-036.12-06:613.84]-085.234.032.23