

С.И.Овчаренко, Е.В.Малова, О.А.Передельская

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХАЛИКСОЛА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Кафедра внутренних болезней № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова

AN ASSESSMENT OF CLINICAL EFFICACY OF HALIXOL IN A COMPLEX THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE AND BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

S.I.Ovcharenko, E.V.Malova, O.A.Peredelskaya

Summary

A clinical assessment of «Halixol» («Egis» firm) efficacy was performed in a complex therapy of 38 chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma patients. The drug was included in a basic therapy for the patients having bronchial obstruction due to sticky mucus. It was administered in a dose of 90 mg daily three times a day for 2 weeks (every tablet contains 30 mg of ambroxole hydrochloride). The efficacy was evaluated based on clinical signs dynamics in a score (cough, a character and a volume of sputum, wheezing), PEF and FEV₁ parameters.

The «Halixol» application resulted in an improvement of expectoration, reduction in the cough and wheezing. A significant increase in the PEF and FEV₁ values was noted. The drug tolerance was good. We observed a skin rash as an adverse effect in one patient, and he was excluded from the trial. The patients and the doctors highly assessed «Halixol». Its advantage is a possibility to be combined with other medication for chronic obstructive bronchitis and bronchial asthma patients.

Резюме

Проведена клиническая оценка эффективности препарата «Халиксол» (фирма «Egis») в комплексной терапии 38 больных ХОБ и БА. Препарат включали дополнительно в базисную терапию больных, у которых бронхиальная обструкция была обусловлена густым вязким бронхиальным секретом. Препарат назначался в дозе 90 мг в сутки в три приема (каждая таблетка содержит 30 мг амброксола гидрохлорида) в течение двух недель. Оценка эффективности проводилась по динамике клинических симптомов (кашель, характер и количество мокроты, количество сухих хрипов) в баллах и значениям ПСВ и ОФВ₁.

Результатом применения халиксолом явилось улучшение отхождения мокроты, уменьшение кашля и количества хрипов в легких. Отмечен достоверный прирост значений ПСВ и ОФВ₁. Отмечена хорошая переносимость препарата. Побочный эффект в виде кожной сыпи наблюдался у одного пациента, в связи с чем он был исключен из исследования. Как пациентами, так и врачами дана высокая оценка эффективности халиксолом. Достоинством халиксолом является возможность его комбинирования с другими лекарственными средствами, необходимыми для лечения больных ХОБ и БА.

Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся бронхообструктивным синдромом, такие как хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и бронхиальная астма (БА), относятся к числу наиболее распространенных болезней человека. В структуре заболеваемости они входят в группу лидирующих по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смертности [4,5].

В формировании нарушений бронхиальной проходимости как у больных БА, так и у больных ХОБ существенная роль принадлежит ее обратимому компоненту. Именно наличие и выраженность обратимого компонента бронхиальной обструкции придает инди-

видуальность этим болезням и позволяет выделить их в отдельные нозологические формы.

Обратимый компонент бронхиальной обструкции формируется за счет различных патогенетических механизмов: спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки бронхов, гиперсекреции слизи и дискринии, — развивающихся под воздействием большого спектра провоспалительных медиаторов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, фактор некроза опухоли, нейтрофильные протеазы и др.) [4].

Развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи — первая реакция слизистой трахеобронхиального дерева на воздействие повреждающего ин-

фекционного и неинфекционного агента. Этому же способствует и значительное увеличение количества бокаловидных клеток и площади их распространенности вплоть до терминальных бронхиол [2].

Изменение количества и характера бронхиального секрета является одним из ведущих механизмов формирования обратимого компонента бронхиальной обструкции.

Секретообразующие элементы воспаленной слизистой бронхов продуцируют вязкую слизь, которая изменяет свои реологические свойства. Ухудшение реологии слизи снижает подвижность ресничек, нарушает их очистительную функцию. С повышением вязкости скорость движения секрета замедляется или прекращается. При вязком бронхиальном секрете уменьшается содержание в нем секреторного *IgA*, что, естественно, снижает местную защиту бронхов.

Повышение вязкости слизи, замедление скорости ее продвижения способствуют фиксации и более глубокому проникновению патогенных микроорганизмов в толщу слизистой оболочки. Это приводит к хронизации воспалительного процесса, провоцирует дальнейшее повреждение слизистой, формирование необратимого компонента бронхиальной обструкции, что имеет своим итогом прогрессирование бронхолегочного заболевания.

Итак, гиперпродукция чрезмерно вязкой мокроты, дискоординация деятельности реснитчатого эпителия вносят значительный вклад в формирование бронхиальной обструкции, которая при прогрессировании заболевания закономерно завершается развитием центриацинарной эмфиземы легких, дыхательной недостаточности и хронического легочного сердца [3].

На стадии сохранного обратимого компонента бронхиальной обструкции существует реальная возможность торможения прогрессирования болезни. Своевременно начатое лечение имеет большое значение для уменьшения степени бронхиальной обструкции [6].

Таким образом, в терапии заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, необходимы препараты, улучшающие реологию бронхиальной слизи, облегчающие отделение патологически измененного бронхиального содержимого, предотвращающие мукостаз и улучшающие мукоцилиарный клиренс. С уменьшением вязкости бронхиального содержимого, облегчением отделения секрета в бронхах устраняется и один из факторов, вызывающих бронхиальную обструкцию, а также уменьшается вероятность микробной колонизации дыхательных путей [1].

Такими лекарственными препаратами стали производные амброксола гидрохлорида (активного метаболита бромгексина).

Особенности механизма действия препаратов амброксола заключаются в следующем. Амброксол стимулирует образование трахеобронхиального секрета

пониженной вязкости благодаря изменению химических свойств его мукополисахаридов, как за счет разрушения кислых мукополисахаридов, бронхиальной слизи, так и за счет стимуляции выработки нейтральных мукополисахаридов бокаловидными клетками. Важным является также способность препарата восстанавливать мукоцилиарный клиренс путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия [2].

Отличительной особенностью амброксола служит его способность повышать синтез, секрецию сурфактанта и блокировать распад последнего под воздействием неблагоприятных факторов. Оказывая положительное влияние на продукцию сурфактанта, амброксол опосредованно улучшает мукоцилиарный транспорт, что в сочетании с усилением секреции гликопротеидов (мукокинетическое действие) обуславливает выраженный отхаркивающий эффект препарата [9].

В последние годы был проведен ряд исследований, в которых показано, что амброксол, вероятно, обладает еще и другими фармакологическими свойствами, которые до настоящего времени не были использованы при лечении легочных заболеваний. Так, в ряде работ [9,11] были описаны антиоксидантные и противовоспалительные свойства амброксола, которые можно объяснить только влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты клеток очага воспаления.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что амброксол (Халиксол) обладает широким спектром действия и наряду с такими давно известными свойствами, как стимуляция сурфактантной системы легких, улучшение мукоцилиарного клиренса и улучшение секретолита, обладает также и способностью проявлять антибронхоконстриктивные антиоксидантные и противовоспалительные свойства.

В ряде исследований [7,8,10] показано, что амброксол обладает противомикробным эффектом, который основан на том, что патогенные микроорганизмы, зачастую связанные в "слизистые пробки", "изгоняются" амброксолом; облегчается пенетрация антибиотиков в бронхиальное дерево; стимулируется продукция *IgA*; увеличивается синтез и секреция сурфактанта, который облегчает фагоцитоз бактерий.

Амброксол при необходимости хорошо сочетается с антибиотиками при бактериальных инфекциях [7,10].

Необходимо учитывать, что у ряда больных после первого дня терапии амброксолом адгезия и вязкость мокроты могут значительно увеличиваться в результате отделения мокроты, накопившейся в бронхах и содержащей большое количество клеточного детрита, воспалительных элементов, белков и т.д. В последующие же дни реологические свойства мокроты улучшаются, достоверно увеличивается ее количество, снижается вязкость и адгезия (обычно к 4-му дню применения отхаркивающих лекарственных средств), что указывает на правильность выбора пре-

парата, а к 6–8-м суткам лечения происходит стабилизация клинического эффекта. При применении муколитиков уровень адгезии снижается на 40–50%.

У больных с бронхообструктивным синдромом хороший эффект наблюдается при сочетании бронхолитических препаратов с муколитиками. Наличие вязкой мокроты препятствует доступу ингаляционных препаратов к слизистой бронхов, поэтому “отмывание” слизистой может усиливать эффективность препаратов и, соответственно, уменьшать дозу последних. Следует отметить, что β_2 -симпатомиметики (фенотерол, сальбутамол и др.) и теofilлин потенцируют мукоцилиарный клиренс; теofilлин и М-холинолитики (ипратропиум бромид), уменьшая воспаление и отек слизистой, облегчают отхождение мокроты. В то же время применение ингаляционных средств, в том числе и через небулайзер, оксигенотерапия, могут повреждать альвеолярный и бронхиальный сурфактант. Поэтому у таких больных амброксол и его производные, стимулирующие выработку сурфактанта, должны включаться в комплексную терапию [1].

Целью исследования, выполненного в факультетской терапевтической клинике ММА им. И.М.Сеченова, явилась оценка клинической эффективности препарата “Халиксол” (фирма *Egis*, Венгрия) в комплексном лечении больных с заболеваниями органов дыхания, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом.

В работу (открытое простое рандомизированное исследование) было включено 38 человек (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст составил $53,2 \pm 16,5$ года).

По нозологии пациенты распределялись следующим образом: 17 больных страдали БА (8 — среднетяжелого течения, 9 — тяжелого течения); у 12 больных был ХОБ среднетяжелого и тяжелого течения; у 6 пациентов диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): у 3 ХОБ сочеталась с обструктивной эмфиземой (ОЭ), у 3 — с БА тяжелого течения; в исследование были также включены трое больных бронхоэктатической болезнью (БЭБ) с выраженным бронхообструктивным синдромом.

Степень выраженности бронхиальной обструкции оценивалась по клинической симптоматике (кашель с трудноотделяемой мокротой, сухие свистящие и жужжащие хрипы при аускультации), а также по снижению значений ПСВ и ОФВ₁ по сравнению с должными величинами.

Все больные БА получали базисную терапию ингаляционными кортикостероидами и бронхолитиками. Способ введения препаратов определялся тяжестью заболевания (небулайзер, дозированный ингалятор), дозы препаратов соответствовали требованиям (стандартам) *GINA* (1997 г.) и формулярной системе РФ (1999 г.). Больные ХОБ и ХОБЛ получали бронхолитическую терапию беродуалом или атровентом, вы-

бор препарата определялся сопутствующей патологией (ИБС, АГ). Пациентам с тяжелым течением ХОБ и ХОБЛ бронходилататоры назначались через небулайзер. Больным с выраженной дыхательной недостаточностью проводилась оксигенотерапия. Страдающим БЭБ бронхолитическая терапия беродуалом через небулайзер назначалась после выполнения бронхоскопических пособий. 14 из 38 пациентов получали антибактериальную терапию с учетом выделенной микрофлоры и чувствительности ее к антибиотикам.

В связи с тем, что у всех обследованных пациентов одним из факторов, определяющих тяжесть бронхиальной обструкции, было наличие вязкого бронхиального содержимого (секрета), в комплексную терапию дополнительно вводился халиксол в дозе 90 мг в сутки в три приема (каждая таблетка препарата содержит 30 мг амброксола гидрохлорида) в течение двух недель.

Клиническое наблюдение за динамикой состояния пациентов осуществлялось в течение двух недель.

Для оценки эффективности халиксолом была разработана “Индивидуальная карта больного”, которая включала ежедневную оценку по балльной шкале следующих симптомов: кашель (0 — отсутствует, 1 — редкий, 2 — умеренно выраженный, 3 — выраженный, 4 — сильный), характер и количество мокроты (0 — отсутствует, 1 — слизистая в небольшом количестве, 2 — слизистая в большом количестве, 3 — слизисто-гнойная, 4 — гнойная), консистенция мокроты (0 — отсутствует, 1 — легко откашливается, 2 — откашливается после незначительных усилий, 3 — вязкая, откашливается с трудом, 4 — вязкая, не откашливается); характер и количество хрипов (сухие хрипы: 0 — отсутствуют, 1 — единичные, 2 — умеренное количество, 3 — рассеянные).

Регистрировались ежедневные утренние и вечерние значения ПСВ, мониторингирование ПСВ осуществлялось с помощью пикфлоуметра (*Clement Clarke, England*). Исходные значения ПСВ колебались от 100 до 320 л/мин (в среднем $270,26 \pm 49,88$ л/мин).

Показатели ОФВ₁ исследовались до и после окончания двухнедельного периода приема халиксолом. Для измерения ОФВ₁ использовался прибор *Microspirometer*. Исходные значения ОФВ₁ колебались от 0,76 до 2,05 л, что составляло от 25 до 75% от должных значений ОФВ₁ (в среднем $1,7 \pm 0,5$ л).

Пациенты оценивали эффективность халиксолом по балльной шкале (0 — отсутствие эффекта, 1 — незначительный эффект, 2 — удовлетворительный эффект, 3 — хороший эффект, 4 — отличный эффект).

На 5–7-й день приема халиксолом отмечено уменьшение интенсивности кашля, количества сухих хрипов, мокрота стала легче откашливаться. В табл.1 представлена динамика симптомов на 14-й день приема халиксолом. К этому сроку отмечен достоверный прирост показателей ПСВ и ОФВ₁; прирост утренних значений ПСВ составил $85,37 \pm 9,40$ л/мин, вечерних — $104,42 \pm 11,08$ л/мин ($p < 0,001$). ОФВ₁

Таблица 1

Клиническая оценка эффективности терапии халиксом

Симптомы	До лечения (в баллах)	После лечения (в баллах)
Кашель	2,73	0,57
Консистенция мокроты	3,10	0,50
Характер и количество мокроты	3,10	0,50
Хрипы в легких	2,79	0,43

возросла на $0,60 \pm 0,07$ л ($p < 0,001$). Динамика показателей ПСВ и ОФВ₁ отражена в табл.2.

Пациенты оценивали эффективность терапии по улучшению самочувствия, отхождению мокроты, уменьшению кашля (по балльной шкале). Под влиянием терапии халиксом изменилась консистенция мокроты: она стала менее вязкой, легко откашливаемой. Изменение этих параметров составило по баллам: кашель уменьшился на $2,37 \pm 0,12$ балла, уменьшилось количество мокроты и ее вязкость на $2,6 \pm 0,15$ балла, улучшилось отхождение мокроты на $2,6 \pm 0,14$ балла.

Отмечена хорошая переносимость халиксола. 27 пациентов оценили эффективность препарата как "отличная", 10 пациентов — "хорошая" (в среднем — 3,8 балла). Нежелательные явления наблюдались у 3 больных (сыпь, диспепсические расстройства). Один больной прекратил прием препарата из-за возникновения сыпи на коже. Двое пациентов, у которых отмечались диспепсические явления, продолжили лечение в связи с тем, что после уменьшения суточной дозы препарата на 30 мг диспепсические расстройства прекратились, переносимость халиксола оставалась хорошей.

Оценка препарата врачом проводилась по сумме изменений баллов (Δ) основных клинических проявлений заболевания. Оценка проводилась следующим образом: 0 — (отсутствует эффект) — Δ 0–0,5 бал-

лов; 1 (неудовлетворительный эффект) — Δ 0,5–1 балл; 2 (удовлетворительный эффект) — Δ 1–1,5 балла; 3 (хороший эффект) — Δ 1,5–2 балла; 4 (отличный эффект) — Δ более 2 баллов. Оценка эффективности халиксола врачами в среднем составила 3,6 балла.

Таким образом, на основании полученных результатов следует заключить, что халиксол является эффективным препаратом в комплексной терапии различных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией (БА среднетяжелого и тяжелого течения, ХОБ, БЭБ), преимущественно обусловленной вязким бронхиальным секретом. В связи с тем, что препарат воздействует на воспалительный процесс, регулируя секрецию бронхиальных желез, уменьшая вязкость бронхиального секрета и выраженность бронхokonстрикции, улучшая мукоцилиарный клиренс, клинически отмечается улучшение отхождения мокроты, уменьшение кашля и количества хрипов. Достоинством халиксола является также возможность комбинировать его с другими лекарственными средствами, необходимыми для лечения больных БА и ХОБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Консервативная терапия обострения ХОБЛ. Рус. мед. журн. 1997; 5 (17): 1105–1114.
2. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Рос. мед. вести 1997; 4: 9–18.
3. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитическая терапия при хроническом обструктивном бронхите. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 275–290.
4. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М.; 1999.
5. Чучалин А.Г. (ред.) Хронические обструктивные болезни легких. М.: ЗАО "Изд-во БИНОМ"; СПб.: Невский диалект; 1998. 11–25.
6. Шмелев Е.И. Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты. Рус. мед. журн. 2000; 12: 487–491.
7. Braga P.C. Antibiotic penetrability into bronchial mucus. Pharmacokinetics and clinical considerations. Curr. Ther. Res. 1991; 49 (2): 300–327.
8. Careddu P., Zavattini G. Mucosalvan (ambroxol) in pediatrics. Asthma, Bronchitis, Emphysema 1984; 4: 23–26.
9. Curti P.C., Renovan H.D. Die Untersuchung der therapeutischen Verwendung von Ambrogexal bei bronchopulmonalen Erkrankungen. Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 1978; 28 (5a): 922–925.
10. Roa C.C., Dantes R.B. The clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxicillin in lower respiratory tract infection. A randomized controlled trial. Ibid. 1995; 45 (3): 267–272.
11. Winsel K. Antioxidante und antiphlogistische Eigenschaften von Ambroxol. Pneumologie 1992; 46: 938–946.

Поступила 22.02.01.

Таблица 2

Оценка эффективности терапии халиксом по динамике показателей ПСВ и ОФВ₁

Показатели	До лечения ($M \pm sd$)	После лечения ($M \pm sd$)
ПСВ утро, л/мин	270,26 $\pm$ 49,88	355,26 $\pm$ 67,45
ПСВ вечер, л/мин	283,68 $\pm$ 49,38	386,57 $\pm$ 73,82
ОФВ ₁ , л	1,7 $\pm$ 0,5	2,34 $\pm$ 0,6