

# Роль муколитиков в комплексной терапии ХОБЛ

Козлова И.Ю., Токсарина А.Е., Каржауова С.К.

АО «Медицинский Университет Астана»,

Городской онкологический диспансер, пульмонологическое отделение, г.Астана

*ӨСОБ қосалқы терапиясында муколитиктердің маңызы.*

*Козлова И.Ю., Токсарина А.Е., Каржауова С.К.*

*АҚ «Астана Медициналық Университеті»*

*Қалалық онкологиялық диспансер, пульмонологиялық бөліміше, Астана қ.*

*Өкпенің созылмалы обструктивті бронхиті (ӨСОБ) бар 48 науқас 8 жұманың арасында Амбробене 75 ретард капсулаларын қабылдағанда клиникалық нәтижесінің бағалануы жүргізілген. Амброксолдың ретардтанған формасы белгілердің тез қайтаруды және ауруханада жату ұзақтығын қысқартады, қайта асқырудың пайда болу уақытын ұзартады, және ӨСОБ комплексі терапиясында нәтижелі болып саналады.*

Болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и входят в число наиболее значимых причин смертности. Одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представляющая собой не только медицинскую, но и социальную проблему в виду увеличивающейся частоты, инвалидизации лиц трудоспособного возраста и смертности [1,8].

В настоящее время в мире насчитывается более 600 млн больных ХОБЛ [4]. В Республике Казахстан за последние годы заболеваемость ХОБЛ выросла в 2 раза [17]. Настораживает факт быстро растущего количества пациентов с ХОБЛ, зачастую поздняя диагностика заболевания и как следствие, не достаточная эффективность проводимой терапии. Усугубляющим моментом в течении ХОБЛ являются обострения, значительно увеличивающие риск осложнений, смертности и сопровождающиеся значительными финансовыми затратами как со стороны системы здравоохранения, так и каждого конкретного пациента. [4,5,6,8]. Комплексная терапия ХОБЛ, наряду с другими препаратами, включает в себя различные муколитики [1,2, 11, 12]. Одним из давно используемых является амброксола гидрохлорид, обладающий секретолитическим и секретокинетическим действием за счет деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных молекул бронхиального секрета, восстанавливает мукоцилиарный транспорт путем стимуляции двигательной активности ресничек мерцательного эпителия, способствует образованию трахеобронхиального секрета пониженной вязкости. [10,13,14,15]. Существуют различные мнения относительно длительности применения данной группы препаратов при обострении заболевания и как компонент базисной терапии [3].

## Целью

нашего исследования явилась оценка эффективности применения ретардированной формы амброксола (Амбробене 75 капсулы ретард) в комплексной терапии больных ХОБЛ.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 48 пациентов со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ХОБЛ. Средний возраст пациентов составил  $52,8 \pm 4,6$  лет, мужчин было 36 (77,1%), женщин - 12 (22,9%). Длительность заболевания составила в среднем  $17,2 \pm 3,8$  лет. Среди наблюдаемых пациентов курящих было – 25 (52,1%) с индексом курящего человека  $34,7 \pm 4,1$  пачко/лет в среднем, бывших курильщиц – 14 (29,2%), некурящих – 9 (18,7%). Диагноз ХОБЛ был верифицирован по общепринятым критериям, тяжесть заболевания определялась по уровню ОФВ1 [GOLD].

*The Role Of Mycolitics In Complex Therapy Of Cobl*

*I.YU. Kozlova, A.E. Toxarina, S.K. Karzhauova*

*JSC "Medical University of Astana city",*

*City oncological dispenser, pulmonological department, Astana city*

*The estimation of clinical efficiency of Ambrobene 75 retard capsules use during 8 weeks in the therapy of 48 patients with chronic obstructive diseases of lungs (CODL) has been conducted. It was revealed that the retard formulation of abroxol promotes quicker regress of symptoms and decrease of hospital terms, and further prolongation of recurring exacerbation appearance as well as has high profile of safety and effectiveness in complex therapy of CODL.*

Все пациенты были разделены на две группы: основная – 36 человек и группа сравнения – 12 человек. В основной группе на фоне стандартной терапии дополнительно назначался муколитик амброксол в виде ретардированной формы 75 мг (Амбробене 75 капсулы ретард), длительность приема препарата составила 7-8 недель. Пациенты группы сравнения принимали муколитики других групп.

Кроме общеклинического исследования и динамического наблюдения проводилась оценка спирографических показателей исходно и через 8 недель проводимой терапии.

## Результаты и обсуждение

Все пациенты ХОБЛ, включенные в исследование находились в фазе обострения заболевания. Исходно в обеих группах выраженность клинических симптомов была одинаковой. У всех пациентов отмечалась одышка, кашель с отделением вязкой слизисто-гноной мокроты, у 6 человек (16,7%) 1-ой группы и 2 больных (16,6%) 2-ой группы наблюдалась декомпенсация хронического легочного сердца. У 19 больных 1-ой группы (52,8%) и 7 пациентов 2-ой группы (58,3%) наблюдался умеренный лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и ускоренная СОЭ.

При анализе клинических симптомов на фоне проводимой терапии было выявлено, что у большинства пациентов основной группы в более короткие сроки наблюдалась регрессия симптомов, быстрее уменьшилась вязкость и количество мокроты (таблица 1).

При анализе клеточного состава мокроты отмечалось более быстрая положительная динамика, за счет уменьшения количества нейтрофилов (таблица 2).

Необходимо отметить, что положительный результат применения Амбробене 75 мг капсулы ретард наблюдался в среднем через  $3,85 \pm 1,19$  дней начала приема препарата. Было выявлено, что период появления клинически значимого эффекта напрямую зависел от тяжести ХОБЛ (рисунок 1).

Это можно объяснить выраженностью функциональных и органических изменений бронхолегочной системы и мукоцилиарного транспорта у пациентов с более тяжелыми формами ХОБЛ.

Длительность антибактериальной терапии у пациентов наблюдаемых групп также существенно различалась. В группе сравнения потребовалось назначение антибиотиков в среднем  $9,8 \pm 2,7$  дней, в тоже время пациенты основной группы получали антибактериальную терапию  $6,7 \pm 1,5$  дней ( $p < 0,05$ ). Известно, что амброксол усиливает проникновение антибиотиков в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, повышая их эффективность, чем и можно объяснить различные сроки необходимой терапии данными препаратами

Таблица 1 – Выраженность клинических симптомов в наблюдаемых группах больных ХОБЛ

| Симптомы                | Основная группа |              |              | Группа сравнения |              |              |
|-------------------------|-----------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
|                         | исходно         | через 2 нед. | через 4 нед. | исходно          | через 2 нед. | через 4 нед. |
| Одышка, баллы           | 6,51±0,29       | 4,30±0,25*   | 2,72±0,14*   | 6,61±0,25        | 5,16±0,19    | 3,92±0,27*   |
| Кашель, баллы           | 3,47±0,18       | 2,25±0,12    | 1,16±0,11*   | 3,52±0,19        | 3,01±0,14    | 2,19±0,13*   |
| Количество мокроты, мл  | 63,51±5,8       | 31,46±4,35*  | 23,27±2,16*  | 65,29±5,47       | 49,83±4,19   | 38,72±2,25*  |
| Вязкость мокроты, баллы | 2,84±0,11       | 1,91±0,13*   | 1,15±0,12*   | 2,93±0,15        | 2,18±0,21    | 1,86±0,15*   |

Примечание: \* - достоверность различий с исходными показателями,  $p < 0,05$

Таблица 2 – Клеточный состав мокроты у пациентов ХОБЛ

| Клетки        | Основная группа |              |              | Группа сравнения |              |              |
|---------------|-----------------|--------------|--------------|------------------|--------------|--------------|
|               | исходно         | через 2 нед. | через 4 нед. | исходно          | через 2 нед. | через 4 нед. |
| Нейтрофилы, % | 45,3±3,1        | 31,8±2,5*    | 20,6±1,9*    | 44,7±3,5         | 40,8±2,9     | 37,4±2,0*    |
| Лимфоциты, %  | 6,9±0,1         | 7,1±0,3      | 5,3±0,1      | 7,3±0,2          | 7,2±0,4      | 6,7±0,3      |

Примечание: \* - достоверность различий с исходными показателями,  $p < 0,05$

в сравниваемых группах [17].

При анализе сроков проведенной госпитализации было выявлено уменьшение их в группе пациентов, получающих амбробене ретард 75 мг, составив в среднем  $7,5 \pm 1,4$  дней, в группе сравнения -  $10,1 \pm 2,3$  дней ( $p < 0,05$ ).

Анализ спирографических показателей двух групп больных ХОБЛ показал лучшую динамику восстановления бронхиальной проходимости при назначении ретардированного амброксола (таблица 3). Как видно из приведенных в таблице данных, у всех пациентов показатели спирографии улучшались, однако в основной группе ОФВ1 и ПСВ, отражающие бронхиальную проходимость увеличились достоверно в сравнении с исходными показателями.

Таблица 3 – Динамика спирографических показателей у пациентов ХОБЛ в сравниваемых группах

| Показатели   | Основная группа |              | Группа сравнения |              |
|--------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|
|              | исходно         | через 4 нед. | исходно          | через 4 нед. |
| ОФВ1, % д.в. | 47,91±1,53      | 66,85±1,74*  | 49,25±1,38       | 56,17±2,17   |
| ЖЕЛ, % д.в.  | 51,73±2,83      | 60,73±2,91   | 52,47±2,11       | 58,93±2,35   |
| ФЖЕЛ, % д.в. | 50,14±2,67      | 58,97±2,75   | 51,03±2,14       | 57,19±2,47   |
| ПСВ, % д.в.  | 48,63±1,84      | 67,15±2,13*  | 48,71±1,94       | 59,01±2,76   |

Примечание: \* - достоверность различий с исходными показателями,  $p < 0,05$

Таким образом, использование ретардированной формы амброксола (Амбробене 75 мг капсулы ретард) как муколитика в комплексной терапии обострения ХОБЛ сопровождается более выраженной положительной динамикой респираторных симптомов, сокращением сроков применения антибактериальных препаратов и уменьшением длительности пребывания в стационаре. Включение амброксола в терапию способствует лучшему восстановлению функциональных показателей, в частности, приросту ОФВ1 и ПСВ в более короткие сроки.

Нами был так проведен анализ частоты развития обострений ХОБЛ у пациентов наблюдаемых групп. Было отмечено, что повторное обострение заболевания в течение последующих 6 месяцев развилось у 11 пациентов (30,5%) основной группы и 6 человек (50,0%) группы сравнения ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о целесообразности более длительного приема муколитика амброксола ретард в комплексной терапии ХОБЛ.

Необходимо отметить, что ни у одного пациента, принимающего амбробене 75 мг капсулы ретард не было зафиксировано каких-либо нежелательных реакций.

## Выводы

1. Включение в комплексную терапию обострений ХОБЛ ретардированной формы амброксола способствует более быстрому регрессу симптомов и сокращению сроков госпитализации.
2. Муколитик Амбробене 75 мг капсулы ретард потенцирует действие антибактериальных препаратов при ХОБЛ, что сопровождается укорочением курса их назначения.
3. Более длительное назначение Амбробене 75 мг капсулы ретард в комплексной терапии ХОБЛ способствует удлинению

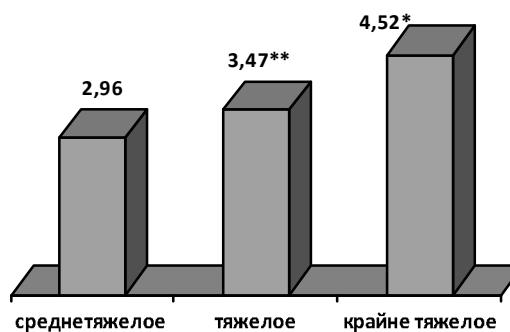


Рисунок 1 – Время наступления положительного эффекта приема Амбробене 75 мг капсулы ретард при разной тяжести ХОБЛ (дней), \* -  $p < 0,05$

нию периода возникновения повторного обострения.

4. Ретардированная форма амброксола имеет высокий профиль безопасности и эффективности в комплексной терапии ХОБЛ.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: Гэотар-Медиа; 2007, т.1
2. Кокосов А.Н. (ред.). Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб.: Лань; 2002.
3. Vandervoort J., Verbansk 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. *J. Crit. Care Med.* 2008; 177(4):396-401.
5. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmic A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847-852.
6. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Пульмонология.- М., 2006; 170-176
7. Ушкалова Е. GOLD – всемирная программа по хронической обструктивной болезни легких. *Фармацевтический вестник.* 2001; 36: С.235
8. 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.
9. 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
10. 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.
11. Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Батын С.З. и др. Эффективность комбинированной терапии ингаляционными бета 2-агонистами и антихолинэргическими препаратами

при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких: рандомизированное контролируемое исследование. Пульмонология 2007; 3:56-65

12. 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

13. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2003;2:111-116

14. Справочник Видаль. Лекарственные препараты. М.: Астра-ФармСервис;2003.

15. Yang B., Yao D.F., Ochuchi 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

16. Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exers* 1982;14: 436-447

17. Каражанова Л.К., Жумагалиева А.Н. Комплексная оценка эффективности муколитической терапии при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) // Журнал «Медицина» № 2, 2010, С. 51-54.

18. Овчаренко С. И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ.— 2002.— Т. 10, № 4.

19. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Муколитические и отхаркивающие средства. С. 102–12. В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. М.: Литерра, 2004.

20. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271–4.