

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМБРОСАНА ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*А.А. Визель, Э.Д. Гизатуллина, Р.Ф. Хамитов, Ш.М. Хасанова,
Р.Ш. Фаткуллина, М.С. Филатова, Ю.А. Азнабаева, И.Н. Халфиев*

*Кафедра физиопульмонологии (зав. — проф. А.А. Визель)
Казанского государственного медицинского университета*

Наличие кашля с тем или иным количеством мокроты является универсальным признаком многих бронхолегочных заболеваний. Терапевтическая тактика в отношении этого синдрома не может быть универсальной: она зависит от патологического состояния, приведшего к этим проявлениям болезни.

Для правильного понимания принципов лечения остановимся на некоторых основах анатомии и физиологии бронхиального дерева. Стенка бронха изнутри покрыта многоядным цилиндрическим мерцательным эпителием, состоящим из реснитчатых, бокаловидных, базальных и межучочных клеток. Каждая реснитчатая клетка имеет около 200 ресничек, частота колебаний которых у здорового человека достигает 15 в 1 секунду, при этом скорость движения слизи варьирует от 4 до 10 мм/мин. За 1 секунду бактерии бронхиального секрета пересекают 10 и более клеток слизистой бронхов, что сводит время контакта микроорганизма с клеткой до 0,1 секунды и затрудняет инвазию микроорганизма в эпителий. Эффективность механического клиренса зависит как от движения ресничек, так и от свойств бронхиального секрета. Бронхиальное содержимое состоит из смеси секрета бронхиальных желез и бокаловидных клеток, а также тканевого транссудата, продуктов выделения специализированных клеток и альвеолярного сурфактанта.

Секреторным нервом бронхиальных желез является *n. vagus*. Бронхиальные железы в трахее расположены плотно, а в бронхах среднего калибра одна бронхиальная железа приходится в норме на 1 мм² площади. Часть железистых клеток продуцирует серозный секрет, часть — мукоидный, но основная масса желез — смешанный.

В норме в дыхательных путях образуется около 100 мл жидкости, большая часть которой заглатывается. Бронхиальный секрет состоит из двух слоев: верхнего (густого), лежащего над ресничками и являющегося вязко-эластическим гелем толщиной 2 мкм, и нижнего (глубокого) жидкого слоя (золя) толщиной от 2 до 4 мкм, в котором плавают и сокращаются реснички. Золя образуется в респираторной зоне (альвеолах и дыхательных бронхиолах), где участвует в очищении воздуха. В терминальных бронхиолах и бронхах к золю присоединяется содержимое бокаловидных клеток и серомукоидных желез. Так по мере движения слизи к трахее формируется вязкоэластичный слой геля.

У золя очень короткий период релаксации, и энергия колеблющихся ресничек передается слизи относительно беспрепятственно. Гель способен перемещаться только после повышения минимального напряжения сдвига (предела текучести), то есть когда разрываются связанные ригидные цепи.

При хроническом бронхите имеют место гиперплазия слизеобразующих клеток, увеличение фракции геля и повышение вязко-эластических свойств бронхиального содержимого. Кроме того, при бронхообструктивных заболеваниях происходит гипертрофия желез, секретирующих слизь. Возрастает число бокаловидных клеток в терминальном отделе дыхательного дерева, где в норме их крайне мало. Гистологическими маркерами хронического обструктивного бронхита (ХОБ) принято считать увеличение слизистых желез и гиперплазию секреторных клеток. Вязкий стекловидный секрет может полностью перекрывать мелкие бронхи, нарушает вентиляционно-перфузионные отноше-

ния и местные иммунологические процессы. Рефлекторно возникающий кашель отчасти улучшает проходимость бронхов, однако возрастание способности мокроты к адгезии (прилипанию) затрудняет ее перемещение с воздушными толчками.

Одним из компонентов лечения кашляющего пациента является применение либо противокашлевых, либо отхаркивающих средств. При заболеваниях, в патогенезе которых существенную роль играет изменение количества или свойств мокроты, трудно признать рациональным подавление кашля. Следует напомнить, что такие препараты, как кодеин и этилморфин, способны не только подавлять кашель, но и вызывать бронхоспазм, угнетение дыхательного центра. Облегчение же эвакуации мокроты посредством продуктивного кашля, наоборот, приводит к улучшению состояния, предупреждает очередное инфекционное обострение (например, при хроническом бронхите).

Одним из наиболее эффективных отхаркивающих средств является амброксола гидрохлорид — метаболит широко известного бромгексина (N-десметил метаболит) [2]. Его коммерческие синонимы — амробене, амброгексал, амброксол, амбросан, лазолван и муко-солван и др.

Амброксола гидрохлорид имеет сложный механизм действия. Он стимулирует серозные клетки желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает содержание слизистого секрета, изменяет нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты. Препарат активизирует гидролизующие ферменты, усиливает высвобождение лизосом из клеток Кларка, что приводит к уменьшению вязкости мокроты, увеличивает содержание сурфактанта в легких посредством усиления его синтеза и секреции в альвеолярных пневмоцитах II типа, стимулирует деятельность мерцательного эпителия. В течение 14 дней лечения в мокроте достоверно возрастает секреторный IgA. Амброксола гидрохлорид вызывает выраженный отхаркивающий эффект, увеличивает мукоцилиарный транспорт мокроты [1].

При приеме внутрь амброксола гидрохлорид хорошо всасывается в кишечнике, пик его концентрации достигает-

ся через 2 часа, но эффект наступает уже через 30 минут и сохраняется в течение 6—12 часов. Оптимальный результат достигается на 3-й день лечения. После всасывания 20—30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму вследствие феномена “первого прохождения”. Период полувыведения амброксола колеблется в пределах 7—12 часов, а фармакокинетическая кривая имеет двухфазный характер. С белками связывается 75% препарата. Амброксол метаболизируется в печени и в виде водорастворимых метаболитов на 90% выводится с мочой [3].

Показаниями к применению амброксола являются острый и хронический бронхит, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз, а также другие заболевания легких, сопровождающиеся затрудненным отделением вязкой мокроты [1].

Целью данного исследования была оценка эффективности применения амброксола гидрохлорида практическими врачами. Кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ было организовано многоцентровое исследование. Был использован препарат абросан, каждая таблетка которого содержит 30 мг амброксола гидрохлорида. Амбросан получали пациенты, проходившие лечение на кафедре фтизиопульмонологии КГМУ, в Республиканском клиническом противотуберкулезном диспансере МЗ РТ, пульмонологическом отделении 16-й городской больницы, АО “Казанская многопрофильная клиническая больница № 12”, дневном стационаре поликлиники № 21, поликлинике № 18 г. Казани. Для оценки действия препарата врачи заполняли специально разработанную анкету. Результаты лечения амбросаном анализировали с помощью ЭВМ-программы “Ambro-98” на языке “Clipper-5/01”, разработанной специально для этого исследования А.А. Визелем.

Было обследовано 137 больных с бронхолегочной патологией (66 мужчин и 71 женщина), которым проводилось комплексное этиотропное лечение (все пациенты получали антибактериальные препараты). Средний возраст обследованных составлял 45,2 года, среди них было 8 детей и подростков (до 15 лет), 93 пациента в возрасте от 15 до 60 лет, 15 — старше 60 лет. У 23 из них был

острый бронхит, у 11 — острая внебольничная пневмония, у 58 — хронический обструктивный бронхит в фазе обострения, у 9 — бронхиальная астма, у 4 — бронхоэктатическая болезнь и у 32 — туберкулез легких. Выбор больных для лечения амбросаном определялся наличием мучительного кашля с затрудненным отхождением мокроты.

Амбросан назначали в дозе 30 мг 3 раза в день. Средняя продолжительность лечения этим препаратом составляла 15,6 дня, причем 5 пациентов принимали препарат одну неделю и меньше, 52 — 2 недели, 79 — 3 недели, один — более 3 недель. Эффект от приема амбросана проявлялся у пациентов выраженным смягчением кашля в 79,6% случаев, умеренным — в 18,3% (в целом в 97,9%). Существенное облегчение отхождения мокроты отмечали 71,5% пациентов, умеренное — 19% (в целом 90,5%). В 40,2% случаев пациенты сообщали об увеличении отхождения мокроты, которое у 23,4% принимавших амбросан было менее значительным (в целом 63,6%). Положительное влияние амбросана на течение основного заболевания было констатировано лечащими врачами в 56,2% случаев; несколько слабее оно было у 16,8% (в целом у 73%).

Препарат переносился пациентами хорошо. Аллергические реакции возникли у 6 больных хроническим бронхитом и у одного — инфильтративным туберкулезом. Они проявлялись в ярко выраженной форме в виде крапивницы с кожным зудом и умеренной эозинофилией у одного (0,7%), что привело к отмене препарата на 3-й день. У 6 больных аллергические явления наблюдались в легкой форме (4,4%) и амбросан не был отменен. Негативное влияние на состояние ЖКТ было отмечено у 4 больных хроническим бронхитом, у одного с бронхиальной астмой и у одного с бронхоэктатической болезнью. На 5—6-й день приема амбросана у 3 (2,2%) больных возникло расстройство стула и еще у 3 (2,2%) — ощущение дискомфорта в животе и нестабильный стул, однако лечение продолжалось не менее 14 дней.

Был проведен анализ действия амбросана при различных заболеваниях органов дыхания. У 58 больных (26 мужчин и 32 женщины, средний возраст — 52,1 года) был диагностирован хрони-

ческий обструктивный бронхит в фазе обострения. Средняя его продолжительность составляла 11,7 года (от 2 до 23 лет). Облегчение отхождения мокроты в той или иной степени отмечали 94,8% пациентов, смягчение кашля — 98,3%, увеличение количества мокроты — 68,9%. Аллергические реакции развились у 6 (10,3%) больных, среди которых только в одном случае амбросан был отменен. Частота реакций со стороны ЖКТ составляла 6,9%, при этом больные продолжали принимать препарат.

Возраст 32 больных туберкулезом легких (19 мужчин и 12 женщин) составлял 39 лет, а длительность специфического процесса — в среднем 3,1 года. Инфильтративный туберкулез был диагностирован у 16 из них, кавернозный — у одного, хронический диссеминированный — у 3 и фиброзно-кавернозный — у 12. Облегчение отхождения мокроты было отмечено в 74,2% случаев, существенное увеличение количества мокроты — только в 9,7%. В то же время в этой подгруппе амбросан не вызвал ни одной выраженной аллергической реакции или изменений со стороны ЖКТ.

23 пациента страдали острым бронхитом (8 мужчин и 15 женщин, средний возраст — 33,5 года). В этой клинически наиболее легкой группе пациентов уменьшение кашля наблюдалось в 86,7% наблюдений, его смягчение — в 100%, увеличение мокроты — в 69,6%, облегчение отхождения мокроты — в 91,3%, а положительное влияние на течение самого бронхита врачи-исследователи отметили в 82,6% случаев. Аллергии и реакций со стороны ЖКТ не возникло.

У 11 больных внебольничной пневмонией (5 мужчин и 6 женщин, средний возраст — 43,2 года) назначение амбросана облегчило отхождение мокроты и привело к смягчению кашля в 100% наблюдений. Уменьшение кашля произошло в 81,8% случаев, ни в одном случае препарат не имел побочных действий.

9 больных страдали бронхиальной астмой инфекционно-аллергического генеза (5 мужчин и 4 женщины, средний возраст — 52,6 года, средняя продолжительность астмы — 9,7 года). Смягчение кашля и облегчение отхождения мокроты были достигнуты в 100%

Сравнение частоты изменений клинических признаков у больных с различными заболеваниями органов дыхания (%)

Признаки	В целом	ХОБ	Туберкулез	Пневмония	Острый бронхит	Бронхиальная астма
Уменьшение кашля	59,6	56,9	58,1	63,6	78,3	55,6
Смягчение кашля	79,6	82,8	70,9	72,7	87,0	77,8
Увеличение мокроты	40,2	41,4	9,7	63,6	43,4	77,8
Облегчение отхождения мокроты	71,5	72,4	48,4	90,9	82,6	77,8
Динамика заболевания	56,2	65,5	19,4	81,2	78,3	55,6
Аллергия	0,7	1,7	0	0	0	0
ЖКТ-реакции	2,2	1,7	0	0	0	11,1

случаев при лечении амбросаном, уменьшение его заметили 66,7% больных. Однако у 11,1% пациентов этой группы возникли выраженные побочные реакции со стороны ЖКТ, аллергических проявлений не было.

Сравнение частоты отчетливо выраженных эффектов амбросана у всех больных в зависимости от нозологических форм представлено в таблице.

Из данных таблицы следует, что влияние амбросана при изученных заболеваниях имеет свою нозологическую специфику. Рис. 1 позволяет выявить существенные различия между больными пневмонией и туберкулезом.

Частота облегчения отхождения мокроты после лечения амбросаном при внебольничной пневмонии была существенно выше, чем при туберкулезе (90,9% и 48,4% соответственно; $P < 0,01$). Количество отходящей мокроты также чаще увеличивалось при воспалении легких (63,6% против 9%; $P < 0,01$). Положительная динамика течения пневмонии прослеживалась чаще, чем изменение

клиники туберкулеза (81,2% и 19,4%; $P < 0,01$).

Рис. 2 отражает сравнение влияния амбросана при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме.

Наиболее заметным отличием является более высокая частота случаев увеличения количества мокроты при бронхиальной астме (77,8%), чем при ХОБ (41,4%; $0,05 < P < 0,1$), при этом положительное влияние препарата на течение основного заболевания при астме встречалось несколько реже. Кроме того, при бронхиальной астме чаще всего возникали расстройства со стороны ЖКТ.

В заключение приводим несколько клинических примеров применения амбросана.

Больной С.В., 62 лет, страдал хроническим обструктивным бронхитом 30 лет. Под наблюдением в последнем лечебном учреждении находился в течение 6 месяцев, регулярно получал ингаляции атровента, препараты бронхикум, ацетилцистеин, позднее курс ингаляций бекотида. Прошел антибактериальное лечение сумамедом. Состояние менялось волнообразно. Дополнительное назначение амбросана на фоне атровента

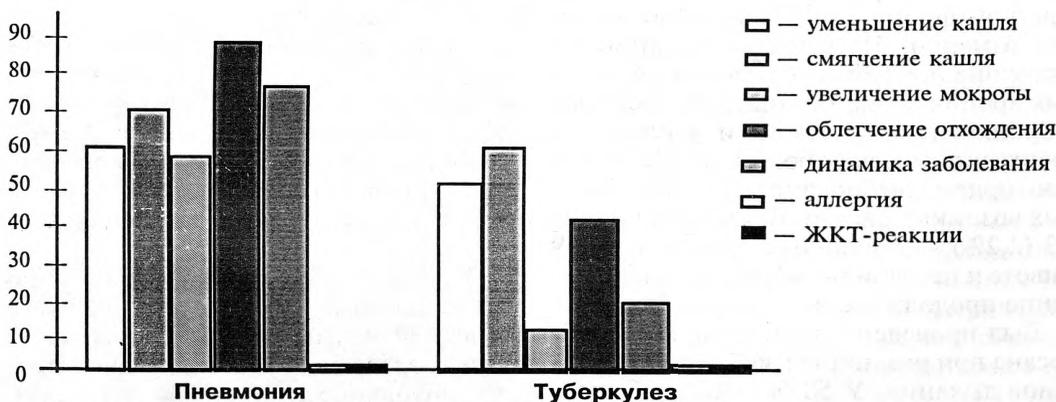


Рис. 1. Сопоставление частот изменений клинических признаков (в %) после лечения амбросаном у больных внебольничной пневмонией и туберкулезом легких.

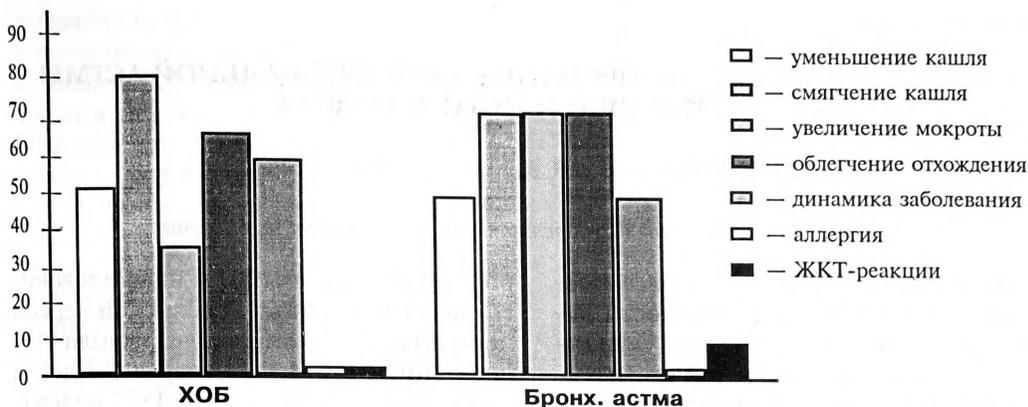


Рис. 2. Сопоставление частот изменений клинических признаков (в %) после лечения амбросаном у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой.

привело к увеличению утренней мокроты уже через неделю. Пик объемной скорости выдоха возрос за неделю с 2,45 до 2,49 л/с, а через месяц приема амбросана — до 2,96 л/с (ОФВ₁ — с 1,1 л до 1,49 л). Общее состояние больного стабилизировалось.

Больной М.А., 11 лет, обратился по поводу затянувшегося острого бронхита с обструктивным синдромом. Были назначены антибиотик ровамицин, амбросан и эликсир бронхикум. Через неделю состояние существенно улучшилось, кашель стал редким и влажным. Жизненная емкость легких увеличилась с 1,58 л до 2,67 л, ОФВ₁ — с 1,53 л до 2,05 л, ПОС — с 2,65 до 3,91 л/с. Следует отметить, что бронхолитики не применялись. Спустя 2 недели было констатировано полное выздоровление.

Больной М.Р., 49 лет, обратился по поводу обострения хронического обструктивного бронхита. Поскольку температуры и гнойной мокроты у больного не было, а имелся лишь мучительный кашель, то была назначена монотерапия амбросаном в сочетании с вибрационным массажем и постуральным дренажем. В течение месяца ОФВ₁ возрос с 2,75 л до 3,04 л, а объемная скорость выдоха в дистальном участке бронхиального дерева (МОС₇₅) — с 0,77 до 1,31 л/с. Состояние стабилизировалось без применения антибиотиков и бронхолитиков.

Таким образом, наиболее выраженный эффект мукорегулятора и муколитика амбросана был установлен при остром, особенно при хроническом бронхите. Исследование показало также целесообразность включения амбросана в комплексную терапию пневмонии, при которой увеличение количества мокроты и облегчение ее отхождения способствовали ускорению разрешения инфекционного процесса в 81,2% случаев. При туберкулезе органов дыхания эффект препарата был положительным, но с меньшей частотой и выраженностью, поскольку у 50% больных имелись хро-

нические формы туберкулеза, сопровождавшиеся преимущественно необратимыми изменениями легочной ткани и бронхов. Подтвержденная в ходе исследований в различных лечебных учреждениях эффективность амбросана позволяет рекомендовать его к более широкому применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты России: Справочник. — М., 1998.
2. Шмелев Е.И., Овчаренко С.И., Хмелькова Н.Г. Хронический обструктивный бронхит: Методические рекомендации для врачей-терапевтов. — М., 1997.
3. Physicians Desk Reference. — PDR, 49 Edition, Medical Economics Data Production Company at Montvale, 1995.

Поступила 16.05.98.

EFFICIENCY OF AMBROSAN IN BRONCHOPULMONARY DISEASES

A.A. Vizel, E.D. Gizatullina, R.F. Khamitov,
Sh. M. Khasanova, R.Sh. Fatkullina, M.S. Filatova,
Yu.A. Aznabaeva, I.N. Khalfiev

Summary

As many as 137 patients with acute and chronic bronchitis, pneumonia, bronchial asthma, bronchoectatic disease and tuberculosis were given ambrosan in a dose of 30 mg three times per day in combined therapy (all patients were given antibacterial drugs). It was shown that ambrosan softens cough, promotes sputum passage, positively affects the bronchopulmonary disease course. This effect was the most pronounced in acute and chronic bronchitis (87% and 94,8%).