

Место амброксола в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей

В структуре аллергических заболеваний детского возраста бронхиальная астма (БА) занимает одно из ведущих мест.

По данным многоцентровых эпидемиологических исследований, в развитых странах распространенность БА достигает 8% среди взрослого и 15% среди детского населения. Глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative For Asthma, GINA), принятая ВОЗ и признанная правительствами многих стран, в том числе Украины, определяет БА как проблему мирового масштаба и предлагает регулярно обновляемые рекомендации по диагностике и лечению этого заболевания, разработанные ведущими специалистами мира [1].

В последние годы отмечен значительный прогресс в диагностике и лечении БА. Это связано с определением бронхиальной астмы как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей и, как следствие, с широким применением ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной противовоспалительной терапии. Однако, несмотря на достигнутые успехи, уровень контроля над течением заболевания нельзя считать удовлетворительным. Так, например, почти каждый третий больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы, у более половины пациентов ограничена физическая активность, более трети детей пропускают занятия в школе. В связи с этим вопросы оптимизации терапии БА продолжают оставаться актуальными [2].

Изменения в легких при БА

В хроническом воспалительном процессе дыхательных путей, обуславливающем развитие БА, принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление приводит к спазму, отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции в ответ на воздействие различных триггеров. Формирование хронического воспалительного процесса в просвете бронхов происходит с участием различных клеток — эозинофилов, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, дендритных клеток и тромбоцитов — и высвобождением большого количества биологически активных веществ. Воспаление приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей, что, в свою очередь, вызывает повторные эпизоды свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью и/или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной бронхиальной обструкцией, которая нередко обратима спонтанно или на фоне лечения (GINA, 2006, 2008).

Результатами хронического воспаления в дыхательных путях при БА являются характерные структурные и функциональные нарушения. В последние годы активно обсуждается процесс морфологической перестройки

(ремоделирования) бронхиального дерева. Для него характерны выраженная десквамация эпителиальных клеток; оголение базальной мембраны, ее утолщение и ретикулярный фиброз; гипертрофия гладких мышц и неогенез. Описываемые морфологические изменения базальной мембраны считаются патогномичным признаком БА, отличающим ее от хронического бронхита и других хронических заболеваний дыхательных путей.

Тяжелое течение БА сопровождается значительным утолщением базальной мембраны. Кроме того, тяжелые формы заболевания связывают с процессом ремоделирования, при котором не только происходят морфологические изменения, но также видоизменяются функции многих клеток (эозинофилов, тучных клеток, миофибробластов). Для БА, особенно ее тяжелых форм, характерна массовая гибель эпителиальных клеток и большое количество слизистых пробок, порой полностью обтурирующих просвет дыхательных путей (синдром «немого легкого»). Значительные изменения происходят со стороны бокаловидных и серозных желез, которые находятся в состоянии гипертрофии и гиперплазии. Считается, что описываемые изменения тем более выражены, чем тяжелее протекает болезнь.

Под влиянием факторов риска нарушается движение ресничек вплоть до полной остановки, развивается метаплазия эпителия с гибелью клеток реснитчатого эпителия и увеличением числа бокаловидных клеток. Изменяется состав бронхиального секрета, что нарушает движение значительно поредевших ресничек. Это способствует возникновению мукостаза, вызывающего блокаду мелких дыхательных путей [3].

При БА отмечается гиперплазия слизистых клеток, увеличение гликопротеидов, повышение вязкости секрета. Скопление бронхиального секрета ухудшает дренажную функцию бронхов, нарушает мукоцилиарный клиренс, снижает местную иммунологическую защиту. Изменение вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета сопровождается существенными качественными изменениями его состава: снижением содержания секреторного IgA, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью. Это в свою очередь, обуславливает повышенную адгезию патогенных микроорганизмов к слизистым оболочкам дыхательных путей и создает благоприятные условия для их размножения.

Повышение вязкости, замедление продвижения бронхиального секрета способствует фиксации, колонизации и более глубокому проникновению

микроорганизмов в слизистую оболочку бронхов, что приводит к усугублению воспалительного процесса, нарастанию бронхиальной обструкции, формированию окислительного стресса, проявляющегося образованием большого количества свободных радикалов в дыхательных путях. Главным источником свободных радикалов являются нейтрофилы [4, 5]. В условиях высокой концентрации нейтрофилов нарушается баланс системы протеаз-антипротеаз, что также способствует ухудшению реологических свойств бронхиального секрета [6].

Застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а его инфицирование — к развитию эндо-бронхиального или бронхолегочного воспаления. Вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, вызывает и бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях. Поэтому вопросы терапии, направленной на улучшение дренажной функции бронхов, эвакуацию мокроты, снижение риска развития вторичной инфекции в виде гнойного эндобронхита и уменьшение длительности течения постприступного периода, нам представляются достаточно важными.

Муколитики при БА

Нарушение мукоцилиарного клиренса чаще всего связано с избыточным образованием и повышением вязкости бронхиального секрета за счет увеличения фракции геля, что обуславливает целесообразность применения муколитических средств, которые воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту. К препаратам этой группы относятся протеолитические ферменты, амброксол, ацетилцистеин и их производные. Однако все они различаются между собой по фармакологическим свойствам, показаниям к применению и широте использования.

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин) уменьшают вязкость мокроты, оказывают противовоспалительное и противоотечное действие, но в то же время редко используются из-за риска побочных эффектов — бронхоспазма, кровохарканья, аллергических реакций [8].

К широко используемым муколитикам относятся производные ацетилцистеина и амброксола. Препараты ацетилцистеина разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, тем самым снижая ее вязкость. Также ацетилцистеин способствует разжижению гноя. Однако у больных с бронхообструктивным синдромом он может усиливать бронхоспазм, а при длительном применении — подавлять мукоцилиарный транспорт и продукцию лизоцима [9].

Амброксол (Лазолван®, Boehringer Ingelheim) является активным метаболитом бромгексина. Механизм действия

амброксола основан на расщеплении кислых мукополисахаридов мокроты, улучшении функции реснитчатого эпителия и восстановлении мукоцилиарного транспорта. Препарат оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, обусловленные ингибированием свободнорадикальных процессов, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, а также медиаторов аллергического воспаления — гистамина и серотонина. Важным свойством амброксола является способность увеличивать количество сурфактанта. Есть данные о том, что препарат нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов и активирует продукцию серозного компонента. Амброксол не провоцирует бронхоспазм и, по данным двойного слепого плацебо контролируемого исследования, способствует снижению гиперреактивности бронхов [4, 5].

Амброксол хорошо сочетается с антибиотиками. Результаты проведенного в 1987 г. двойного слепого плацебо контролируемого исследования показали, что амброксол в сочетании с антибактериальными препаратами приводит к увеличению скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань без изменений концентраций последних в плазме крови [10]. В отличие от ацетилцистеина амброксол можно комбинировать с широким спектром антибиотиков. Способность муколитика усиливать эффект антибиотиков может быть частично обусловлена его способностью облегчать прохождение антибиотиков через альвеолярно-капиллярный барьер [11]. Добавление амброксола к антибактериальным препаратам у детей с инфекциями нижних дыхательных путей приводило к более быстрому по сравнению с плацебо устранению кашля и других клинических симптомов, а также нормализации рентгенологических изменений [12].

Вышеперечисленные свойства амброксола особенно важны при инфекционном обострении. Известно, что бактерии выступают в качестве триггерных факторов обострений чаще всего в ассоциации с респираторными вирусами.

Назначение антибактериальной терапии при БА является оправданным при затяжном обострении, сопровождающемся нарушением мукоцилиарного клиренса и присоединении вторичной микрофлоры; доминировании нейтрофильного воспаления, проявляющегося гнойным эндобронхитом; наличии хронических очагов инфекции в ЛОР-органах; затяжном приступе БА и астматическом статусе [7].

Собственное наблюдение

На протяжении многих лет нами накоплен опыт применения препарата амброксол (Лазолван®) в терапии обострений БА. Группу наблюдения составили 130 детей в возрасте 3-14 лет, которые проходили лечение в отделении

аллергологии Киевской городской детской клинической больницы № 2 по поводу обострения БА. Диагноз бронхиальной астмы у всех детей был подтвержден на основании Протоколов МЗ по диагностике и лечению БА. В плане обследования проводились общеклинические анализы крови и мочи, микроскопия индуцированной мокроты, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), по показаниям – рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

На основании клинико-лабораторных данных дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (85 детей), у которых обострение возникло после контакта с причинно-значимым аллергеном; длительность обострения не превышала 7 дней; тяжесть состояния была обусловлена преимущественно бронхообструктивным синдромом без признаков интоксикации и инфекционного осложнения. В анализе крови у детей этой группы количество лейкоцитов и СОЭ не превышали норму, при микроскопии мокроты преобладали эозинофилы. Ко 2-й группе были отнесены дети (45 человек), у которых обострение БА началось с респираторной инфекции, мокрота имела преимущественно гнойный характер, при аускультации в легких выслушивалось большое количество влажных разнокалиберных хрипов.

Всем детям назначалась терапия, направленная на купирование обострения БА (ингаляционные кортикостероиды, β_2 -агонисты), дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки. Антибактериальную терапию проводили у детей 2-й группы с клинико-лабораторным подтверждением инфекционного воспаления.

В качестве муколитической терапии дети 1-й и 2-й групп получали Лазолван® (амброксола гидрохлорид) в возрастной дозировке. Способ введения зависел от тяжести обострения. Детям с клиническими проявлениями гнойного эндобронхита препарат вводили внутривенно 3-5 дней, далее терапию продолжали пероральными формами Лазолвана (сироп или таблетки) в зависимости от возраста.

Критериями эффективности проводимого лечения были: динамика клинических симптомов (частота и характер кашля, физикальные изменения в легких), лабораторные показатели (клеточный состав мокроты, гемограмма), показатели ФВД.

Как показали результаты проведенных исследований, в 1-й группе пациентов уже на 2-е сутки от начала терапии отмечалась положительная динамика: кашель становился более влажным, продуктивным, отмечалось уменьшение количества хрипов в легких. Синдром бронхиальной обструкции практически купировался на 5-7-й день терапии. Во 2-й группе больных аналогичная положительная динамика отмечалась на 5-6-й день. При оценке клинических симптомов данной группы пациентов была выявлена положительная динамика характера кашля (смена на продуктивный), уменьшение количества хрипов в легких, уменьшение симптомов интоксикации и улучшение общего состояния. Соответственно динамике клинических симптомов регистрировались изменения в лабораторных показателях: нормализация гемограммы, клеточного состава

мокроты, улучшение показателей ФВД.

Следует отметить, что у всех детей отмечена хорошая переносимость Лазолвана, что выразилось в отсутствии побочных эффектов и изменений лабораторных показателей.

Таким образом, препарат Лазолван® в комплексной терапии обострений бронхиальной БА у детей обладает высокой терапевтической активностью и хорошей переносимостью. Это дает возможность рекомендовать его как препарат выбора в муколитической терапии обострения БА у детей. Ступенчатое применение Лазолвана (смена парентеральной формы введения на пероральную) может быть рекомендовано при затяжном течении обострения

БА, наличии бактериального осложнения в виде гнойного или катарально-гнойного эндобронхита, при сочетании с антибактериальной терапией.

Литература

1. Юдина Л.В. Современные подходы к выбору лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы // Клинічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – №1 (12). – С. 20-24.
2. Княжеская Н.П. Современные аспекты диагностики бронхиальной астмы // Клиническая алергология иммунология. – 2006. – № 2(3). – С. 17-22.
3. Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей // Consilium medicum. Педиатрия. – 2002. – Т. 5, №10.
4. Овчаренко С.И. Муколитические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. – 2002. – Т. 10, №4.
5. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких. В кн.: Хронические

обструктивные болезни легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М. – 1998. – С. 82-92.

6. Gillissen A., Nowak D. Characterization of N-acetylcystein and ambroxol in antioxidant therapy // Respir med. – 1998. – Vol. 92. – P. 609-623.
7. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практике семейного врача. – К., 2001. – С. 238-239.
8. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // РМЖ. – 2003. – Т. 11, №1.
9. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения: Пособие для врачей. – М., 2002. – 40 с.
10. Симонов С.С., Прокопчук С.Н., Ломоносов С.П. Сочетанное применение антибиотиков с амброксомом // Клиническая антибиотикотерапия. – 2003. – № 1. – С. 30-33.
11. Principi N. Zavattini G. Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children // Int J Pharmacol Res. – 1986. – Vol. 6. – P. 369-372.
12. Spatola J., Poderoso J.J., Wiemeyer J.C. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin // Arzneimittelforschung. – 1987. – Vol. 37. – P. 965-966.



Лазолван®

Підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті¹

- Зменшує кашель за рахунок стимуляції циліарної активності та не викликає звикання
- Посилює синтез легеневого сурфактанта
- Має протівірусну активність²
- Знижує кількість вільної рідини в легеневій тканині

www.lasolvan.ua

Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування препарату перед тим, як розпочати застосування препарату! Зберігати у місці недоступному для дітей.
Регістраційні посвідчення МОЗ України: UA/3430/01/02, UA/3430/03/01 від 22.10.2008, UA/3430/01/01 від 01.08.2005, UA/3430/02/01 від 22.01.2007, UA/3430/04/01 від 27.11.2008.

1. Maciej, Kupczyk, Piotr Kuna Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. Part II. Mucolytics in use, treatment and their antioxidant properties. Pol. Merk. Lec. 2002, XX, 69, 248 Paganin E., Bouvet O. Evaluation of the effects of Ambroxol on the ofloxacin concentration in bronchial tissue in COPD patients with exacerbation. Biopharm and Drug disposition. Vol 16, 1995, 393-401.

2. B. Yang, D.F. Yao, M. Ohuchi Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels Eur Resp J 2002;19:952-958

