

**Н.Е. Моногорова, д.м.н., А.В. Глухов, Т.В. Закомолдина, Т.В. Кугаевская, Н.С. Кабанец, к.м.н., Т.М. Белоконов, к.м.н., В.Н. Ткаченко,** Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

# Опыт использования комбинации ацетилцистеина и амброксола у пациентов с ХОЗЛ

**Х**роническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) широко распространено в современном обществе и является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности. Основной причиной обращения пациентов с ХОЗЛ за медицинской помощью является развитие обострений, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации [9].

На сегодня во всем мире ХОЗЛ входит в перечень 20 основных причин потери лет здоровой жизни (показатель DALY определяют как сумму лет, потерянных из-за преждевременной смертности, и лет жизни в состоянии нетрудоспособности, стандартизованной по степени). Эта патология диагностируется у 6% взрослого населения Европы. В структуре смертности, ассоциированной с заболеваниями дыхательной системы, доля ХОЗЛ составляет 69% (для сравнения: на бронхиальную астму приходится 17%, на пневмонию – 2%). Согласно прогнозам, к 2020 году ХОЗЛ займет 5-е место в структуре заболеваемости, уступая лишь ишемической болезни сердца, депрессии, дорожно-транспортным происшествиям и цереброваскулярным заболеваниям. Фактором, обуславливающим важность проблемы ХОЗЛ, является высокая стоимость лечения этой патологии для системы здравоохранения и общества в целом: так, в экономически развитых странах обострения ХОЗЛ ассоциируются с существенными финансовыми расходами. В Европейском Союзе затраты системы здравоохранения, связанные с ХОЗЛ, составляют около 38,6 млрд евро.

ХОЗЛ – это заболевание, которое можно предупредить и лечить. ХОЗЛ характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с хроническим патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на воздействие вредных частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния могут способствовать прогрессированию патологии, и наоборот: разные стадии ХОЗЛ могут ассоциироваться с теми или иными сопутствующими заболеваниями. Так, I стадия ХОЗЛ с наибольшей степенью вероятности может протекать на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, пневмонии, бронхиальной астмы, туберкулеза легких. На II стадии эта патология может сочетаться с хроническим гастритом и раком легких. На III и IV (терминальной) стадиях ХОЗЛ, помимо вышеназванных заболеваний, возникают также остеопения, дисбактериоз. В подтверждение общности процессов формирования ХОЗЛ и сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствует тот факт, что более 50% больных ХОЗЛ I и II стадии имеют кардиоваскулярную патологию. Ведущей причиной смертности таких пациентов является не легочная недостаточность, а сердечно-сосудистые события. Сопутствующая кардиоваскулярная патология в 42% случаев служит поводом первой госпитализации, в 48% – повторной. В исследовании Lung Health Study в результате длительного наблюдения за 5887 больными ХОЗЛ было установлено, что частота госпитализаций вследствие инфекций дыхательных путей при этом заболевании в 3 раза ниже, чем частота госпитализаций вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярные заболевания в структуре

общей смертности больных ХОЗЛ составляют 25%.

ХОЗЛ развивается при длительном воздействии аэрополлютантов, в первую очередь компонентов табачного дыма, на бронхолегочную систему: так, большинство больных ХОЗЛ – курильщики в прошлом или настоящем, со значительным стажем курения. При воздействии раздражающих частиц дыма происходит выделение большого количества цитокинов и межклеточных медиаторов воспаления. Преобладание и дальнейшее повышение функциональной активности нейтрофилов, высвобождение ими большого количества ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, вызывают соответствующие морфофункциональные изменения в бронхолегочном дереве. Поражение крупных бронхов обуславливает хроническую бронхиальную гиперсекрецию и, соответственно, симптоматику ХОЗЛ в виде длительно существующего продуктивного кашля. Поражение дистальных отделов бронхов, не имеющих в своей структуре слизеобразующих элементов (бокаловидных клеток и бронхиальных желез), характеризуется закупоркой капилляров и облитерацией бронхов и бронхиол с увеличением сопротивления воздушному потоку. При поражении легочной ткани с аутолитической деструкцией межальвеолярных

с мокротой удваивало риск развития ХОЗЛ; у пациентов, у которых отмечалось наличие хронического кашля с мокротой в начале наблюдательного периода, риск развития ХОЗЛ увеличился в 3 раза по сравнению с таковым у лиц без этих симптомов. Дальнейший анализ исследования показал, что у больных с указанной симптоматикой отмечались более быстрое снижение функции легких и более высокая частота госпитализаций по причине респираторных нарушений, чем у пациентов без обструкции дыхательных путей. Во Фрамингемском когортном исследовании у пациентов с начальными проявлениями ХОЗЛ, которые находились под наблюдением в течение 11 лет, наличие хронического кашля, мокроты или одышки при ходьбе ассоциировалось с более быстрым снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), большими расходами на лечение респираторных заболеваний и более низкой балльной оценкой качества жизни, чем у лиц без перечисленных симптомов. Кроме того, пациенты с ранними стадиями ХОЗЛ без респираторных проявлений достоверно не отличались по частоте исходов при сравнении с группой лиц с нормальной функцией легких. Прогностическое значение образования мокроты в оценке смертности может быть связано с инфекционной



**Н.Е. Моногорова**

(бронхиальными железами, бокаловидными клетками), характеризуется высокой вязкостью и адгезивностью. Именно реологические свойства бронхиального секрета определяют возможность свободного его отделения. Наряду с нарушением мукоцилиарного транспорта отмечается усиление бронхиальной обструкции вследствие скопления слизи в просвете бронхов. Пациенты хуже отвечают на бронхолитическую терапию. Откашливание мокроты наиболее затруднено при наличии густого вязкого секрета. Необходимо отметить, что скопившийся бронхиальный секрет является питательной средой для размножения бактерий, а это создает предпосылки для развития осложнений. Вот почему основной целью муколитической терапии является обеспечение дренажной функции бронхов за счет разжижения и облегчения выделения мокроты, улучшения вентиляции легких.

Нормальному отхождению мокроты способствуют муколитики. Эффективность муколитиков при ХОЗЛ изучается давно и активно [10-13]. Представляем результаты изучения клинической эффективности применения комбинированного препарата Хелпекс® Бриз швейцарской компании MoviHealth у больных с обострением ХОЗЛ. Действующие вещества препарата – амброксола гидрохлорид и ацетилцистеин – хорошо изучены, давно и широко используются в клинической практике. Амброксол – муколитическое и отхаркивающее средство, которое оказывает также противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие. Амброксол стимулирует активность серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов, увеличивает количество секрета, восстанавливая нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов. Это способствует нормализации реологических показателей мокроты, уменьшению ее вязкости и адгезивных свойств. Амброксол стимулирует подвижность мерцательного эпителия бронхов [4], улучшает эвакуацию мокроты [8]. Кроме того, он повышает содержание сурфактанта в легких, а также предотвращает его разрушение. Амброксол не вызывает развития бронхообструкции, а напротив, улучшает ФВД [3].

Ацетилцистеин также является хорошо известным, востребованным в клинической практике муколитическим и

**Таблица 1. Динамика клинических симптомов у больных с обострением ХОЗЛ**

| Симптом           | До лечения, баллов | На 3-5-е сутки лечения, баллов | По окончании лечения, баллов |
|-------------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Одышка            | 2,53±0,23          | 1,9±0,26*                      | 1,26±0,27*                   |
| Кашель            | 2,23±0,2           | 1,23±0,21*                     | 0,13±0,13*                   |
| Выделение мокроты | 1,97±0,28          | 0,97±0,17*                     | 0,06±0,09*                   |
| Цвет мокроты      | 1,3±0,17           | 0,36±0,18*                     | 0                            |

\* p<0,05.

**Таблица 2. Динамика показателей крови на фоне лечения препаратом Хелпекс® Бриз**

| Показатель                                      | До начала лечения | По окончании лечения |
|---|-------------------|----------------------|
| Общее количество лейкоцитов (×10 <sup>9</sup> ) | 7,05±0,71         | 6,24±0,59            |
| Количество палочкоядерных нейтрофилов, %        | 4,63±1,07         | 3,3±0,65             |
| Количество сегментоядерных нейтрофилов, %       | 55,56±3,53        | 53,06±3,85           |
| СОЭ, мм/ч                                       | 21±1,9            | 15±2,1               |

перегородок происходит развитие эмфиземы легких, что еще больше усугубляет нарушение функции внешнего дыхания (ФВД).

Наиболее распространенные ранние симптомы ХОЗЛ – хронический кашель и образование мокроты – не только ухудшают качество жизни больных. Выраженность и интенсивность данных проявлений могут служить важным прогностическим признаком прогрессирования заболевания и вероятности летального исхода. Так, в когортном исследовании ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) с участием 5002 взрослых в возрасте от 20 до 44 лет с нормальной функцией легких, наблюдавшихся в среднем 8,9 года, появление хронического кашля

этиологией обострений; пациенты с ХОЗЛ и хронической гиперсекрецией слизи более подвержены развитию легочной инфекции, чем пациенты без гиперсекреции слизи. D.F. Rogers и соавт. (2005) отмечают, что гиперпродукция слизи является ключевым патогенетическим фактором риска прогрессирующего ухудшения функции легких у пациентов с ХОЗЛ; при этом в качестве причины авторы указывают именно активное персистирование инфекционных агентов в секрете и, как следствие, увеличение риска обострений, которые сами по себе ассоциируются с прогрессированием ХОЗЛ.

У больных ХОЗЛ бронхиальный секрет, продуцируемый слизеобразующими элементами дыхательных путей

Продолжение на стр. 4.

## Опыт использования комбинации ацетилцистеина и амброксола у пациентов с ХОЗЛ

Продолжение. Начало на стр. 3.

отхаркивающим средством [1]. Благодаря наличию свободной сульфгидрильной группы он разрывает дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты [6], что способствует уменьшению вязкости бронхиального секрета и улучшению мукоцилиарного клиренса [5]. Помимо этого, благодаря наличию свободной сульфгидрильной группы ацетилцистеин оказывает выраженное антиоксидантное и антиоксическое действие, нейтрализует свободные радикалы, образующиеся в организме даже при нормальной метаболической активности. В ходе рандомизированного плацебо контролируемого многоцентрового исследования с параллельными группами BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility Study), проведенного в 2003 г., пациенты принимали N-ацетилцистеин в течение 3 лет. Было выявлено замедление снижения ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких (ЖЕЛ), особенно у больных с тяжелым течением ХОЗЛ [2].

Таким образом, важным преимуществом препарата Хелпекс® Бриз (MoviHealth, Швейцария) является оптимальный состав (амброксол 30 мг и ацетилцистеин 200 мг), что способствует уменьшению реологической вязкости мокроты и ее эффективному выведению из просвета бронхов [7].

Целью исследования было изучить эффективность и безопасность препарата Хелпекс® Бриз у пациентов с обострением ХОЗЛ. Задачами исследования было оценить влияние Хелпекс® Бриз на выраженность клинических симптомов заболевания, показатели ФВД, некоторые лабораторные показатели, а также эффективность и переносимость лечения.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 30 пациентов с ХОЗЛ II-IV стадии в возрасте от 39 до 76 лет, средний возраст пациентов составил 55,4±4,49 года. Перед началом исследования пациентам были

объяснены цели работы, предоставлена информация об исследуемом препарате и предполагаемая схема каждого визита.

Отбор пациентов для участия в исследовании проводился по следующим критериям:

- установленный диагноз ХОЗЛ, наличие по крайней мере 1 задокументированного обострения в течение последнего года;
- верифицированное обострение ХОЗЛ (повышение температуры тела, усиление одышки, увеличение количества мокроты и ее гноитности, ощущение скованности в груди, изменения лабораторных анализов крови);
- высокий комплаенс.

Из исследования исключались больные с другой патологией органов дыхания.

Во время участия в исследовании пациенты получали базисную терапию ингаляционными бронхолитиками и ингаляционными кортикостероидами (в соответствии с рекомендациями GOLD и приказом Министерства здравоохранения Украины № 128). Пациенты находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

Программа визита I включала субъективное и объективное (физикальное) обследование, оценку кашля и одышки по шкалам (Medical Research Council, J.C. Bestall et al., 1999), оценку ФВД (на спирометре), выполнение развернутого анализа крови. Пациентам назначался Хелпекс® Бриз в дозе 1 саше (ацетилцистеин 200 мг + амброксол 30 мг) 3 р/сут. Прием препарата длился 10 дней.

В ходе визита 2 контролировались количество и качество мокроты, проводилась балльная оценка кашля и одышки по шкалам. Визит 3 проводился через 7 дней после начала лечения, его программа была аналогична таковой визита 1. Оценка кашля и одышки у пациентов была количественной

и проводилась по специальным шкалам в баллах.

Во время 4 визита повторно изучали ФВД на спирометре и оценивали лабораторно-клинические данные.

У каждого пациента исследование ФВД выполняли в одно и то же время между 9:00 и 11:00 на каждом визите с максимально допустимым отклонением ±10 мин от времени проведения спирометрии во время визита 1. В рамках каждой спирометрии проводилось до 3 попыток. Полученные на каждом визите клинико-функциональные данные заносились в специально разработанную индивидуальную форму. Статистическая обработка данных проводилась с определением средних величин, стандартного квадратичного отклонения, средней погрешности и критерия Стьюдента.

### Результаты

Пролежено 30 пациентов с обострением ХОЗЛ II-IV стадии, которые были госпитализированы в пульмонологическое отделение Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения и завершили исследование по протоколу. У всех включенных в исследование больных на фоне базисной терапии назначался Хелпекс® Бриз по 1 саше 3 р/день в течение 10 дней. В таблице 1 представлены данные по динамике клинических симптомов у пациентов с ХОЗЛ.

В начале лечения у всех пациентов (n=30) в той или иной степени наблюдались основные клинические симптомы обострения (одышка, кашель, появление мокроты и изменение ее цвета).

В ходе лечения одышка несколько уменьшалась на 5-й день приема препарата, ее интенсивность достоверно снижалась после завершения лечения (1,26±0,27 против 2,53±0,23 балла; p<0,05). Интенсивность кашля достоверно уменьшалась на 5-е сутки лечения по сравнению с исходным показателем (1,23±0,21 против 2,23±0,2 балла; p<0,05) и демонстрировала аналогичную динамику в дальнейшем (после завершения лечения 0,13±0,13 балла; p<0,05).

Отмечались положительные изменения данных лабораторных исследований (табл. 2). После завершения лечения общее количество лейкоцитов, количество палочко- и сегментоядерных нейтрофилов также оставались в пределах нормы, СОЭ снижалась.

Исследование ФВД проводилось дважды – на визитах 1 и 4 с интервалом 2 нед. Через некоторое время после окончания лечения у пациентов значительно улучшились все показатели (табл. 3). После завершения обострения значение ОФВ<sub>1</sub> улучшилось на 9,0%, максимальная объемная скорость выдоха при ЖЕЛ на 25%

(МОС<sub>25</sub>) – на 5,4%, МОС<sub>50</sub> – на 5,6%, МОС<sub>75</sub> – на 3,8% по сравнению с исходными показателями. Такие изменения свидетельствуют об улучшении бронхиальной проходимости на уровне бронхов среднего и мелкого калибра. Положительную динамику этих показателей можно связать с муколитическим эффектом препарата Хелпекс® Бриз, улучшением отделения мокроты, нормализацией мукоцилиарного клиренса.

Статистически достоверной корреляционной связи между показателями ФВД не обнаружено, но прослеживалась зависимость ОФВ<sub>1</sub> от количества и качества мокроты.

По окончании исследования пациентам было предложено оценить эффективность лечения: 9 пациентов дали ответ, что чувствуют себя гораздо лучше, 21 – что чувствуют себя лучше (рис. 1-2).

Нежелательных явлений при лечении препаратом Хелпекс® Бриз не наблюдали.

### Выводы

Динамика клинических симптомов и показателей ФВД свидетельствует об эффективности применения препарата Хелпекс® Бриз (швейцарской компании MoviHealth, ) в лечении больных ХОЗЛ, что в первую очередь обусловлено компонентами, входящими в его состав (амброксол и ацетилцистеин).

Добавление в схему лечения больных ХОЗЛ препарата Хелпекс® Бриз усиливает клиническую эффективность лечения, значительно быстрее уменьшая такие основные симптомы болезни, как кашель и одышка, а также степень их выраженности.

Терапия с применением Хелпекс® Бриз у пациентов с ХОЗЛ позволяет улучшить показатели ФВД, уменьшить кашель, одышку, при этом отмечаются высокий профиль безопасности и хорошая переносимость препарата.

### Литература

1. Балинская Г.Л., Богомилский М.Р., Люманова С.Р., Волков И.К. Применение Флуимуцила® (N-ацетилцистеина) при заболеваниях легких. – Педиатрия. 2005. № 6.
2. Вознесенский Н.А. N-Ацетилцистеин при хроническом бронхите. – РМЖ, т. 11, № 1, 2003.
3. Зыков К.А. Перспективы применения амброксола в пульмонологии // Справочник поликлинического врача, 2009, №3.
4. Корж А.Н. Опыт применения амброксола в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоров'я України, 2008, № 23-24, с. 60-61.
5. Новиков Ю. К. Ацетилцистеин в терапии заболеваний бронхолегочной системы // Здоровье Украины. – 2009. – № 3. – С. 63.
6. Новиков Ю.К., Белевский А.С. Муколитики в комплексном лечении ХОЗЛ http://www.medcentre.com.ua/articles/Mukolitiki-v-kompleksnom-lechenii-37048
7. Хелпекс® Бриз: сила двух против кашля! http://www.apteka.ua/article/40708
8. Юдина Л.В. Применение амброксола при инфекциях нижних дыхательных путей // Здоров'я України, 2009, № 19. – С. 38-39.
9. Ячник А.И., Моногарова Н.Е. Эффективность применения ацетилцистеина в комплексном лечении больных ХОЗЛ и идиопатическими интерстициальными пневмониями http://www.medicusamicus.com/3.
10. Dechant K.L., Noble S. Endostine // Drugs 1996; 52 (6): 875-882.
11. Salathe M., O'Riordan T.G., Wanner A. Treatment of mucociliary dysfunction // Chest 1996; 110: 1048-57.
12. Melville G.N. Ismail S., Sealy C. Tracheobronchial function in health and disease. Effect of mucolytic substances // Respiration 1980; 40: 329-336.
13. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic // Biomed Pharmacother. 1988; 42: 513-519.

| Показатель ФВД                                    | До начала лечения, % | По окончании лечения, % |
|---|----------------------|-------------------------|
| ОФВ <sub>1</sub>                                  | 52,2±6,9             | 57,2±6,9                |
| Максимальная объемная скорость выдоха при ЖЕЛ 25% | 39,2±8,9             | 44,6±9,6                |
| Максимальная объемная скорость выдоха при ЖЕЛ 50% | 23,3±4,8             | 28,9±6                  |
| Максимальная объемная скорость выдоха при ЖЕЛ 75% | 18,8±3,4             | 22,6±4,5                |

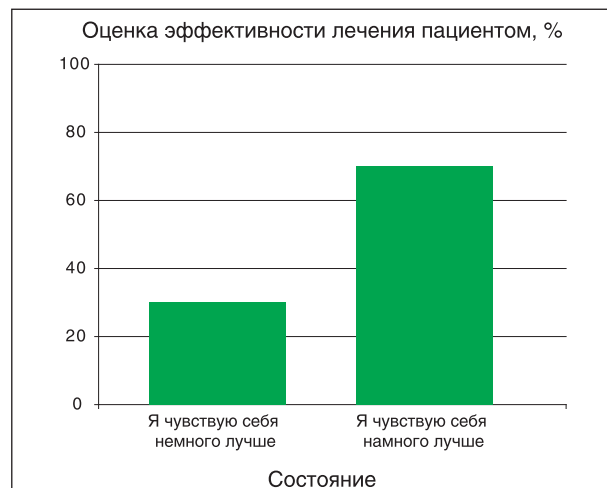


Рис. 1. Оценка эффективности лечения пациентами

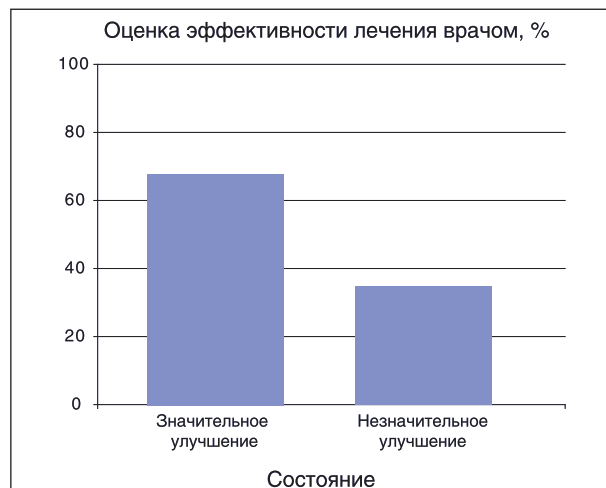


Рис. 2. Оценка эффективности лечения врачом