венных средств и отсутствие их негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена. В нашем исследовании не было выявлено негативного влияния Небилета на показатели липидного обмена и на уровень гликемии натощак. Более того, глюкозотолерантный тест после перорального приема 75 мг глюкозы показал достоверное снижение уровня глюкозы сыворотки крови у пациентов, принимавших Небилет, с 7,05 (5,20; 8,70) до 5,55 (4,90; 6,44) ммоль/л (p=0,005), что подтверждает наличие у Небилета особенных свойств, принципиально отличающих его от всех остальных БАБ.

Целевой уровнь АД (<130/80 мм рт. ст.) был достигнут у 72,7% больных, что сопровождалось положительной динамикой параметров СМАД – достоверным снижением среднедневных, средненочных и среднесуточных значений систолического и диастолического АД, уменьшением времени нагрузки повышенным систолическим АД в течение суток; уменьшением времени нагрузки повышенным диастолическим АД в дневные часы; тенденцией к нормализации суточного профиля АД (рис. 2).

Антигипертензивная эффективность и благоприятное влияние Небилета на функциональное состояние почек сопровождались статистически значимым улучшением показателей, характеризующих качество жизни, а именно – было отмечено уменьшение суммарного балла, отражающего степень негативного влияния повышенного АД на симптоматику АГ и общее самочувствие пациентов. По опроснику «Качество жизни у больных гипертонической болезнью» было отмечено улучшение общего самочувствия и самочувствия, связанного с АГ, – по ВАШ «Термометр здоровья».

Заключение

Таким образом, у больных с МС в условиях инсулинрезистентности помимо традиционных проявлений могут наблюдаться и нарушения функции почек, на ранних стадиях проявляющиеся изменением СКФ, МАУ и эндотелиальной дисфункцией.

Принимая во внимание особенности патогенеза АГ при МС и большую значимость гиперактивации САС, препаратами выбора являются кардиоселективные БАБ, особое место среди которых занимает Небилет – БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами. У больных с МС и субклиническими проявлениями нарушений почечной функции антигипертензивный эффект Небилета сочетается с доказанной органопротекцией, в частности нефропротекцией, благоприятным метаболическим профилем, уменьшением выраженности эндотелиальной дисфункции, что в итоге благоприятно сказывается на качестве жизни пациентов.

Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей

И.Л.Клячкина
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Болезни органов дыхания являются одной из серьезных медико-социальных проблем. В последние 10-летия они занимают одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности населения. Во многом это связано как с продолжающимся ростом числа курильщиков, так и с загрязненностью окружающей среды разными аэрополлютантами (пыль, дымы, выхлопные газы, выбросы в атмосферу промышленных предприятий и др.). В первую очередь это касается хронических заболеваний дыхательных путей (ДП) – хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы, заболеваний, характерной чертой которых является нарушение мукоцилиарного клиренса.

При воспалительных заболеваниях нижних ДП (бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма и др.) одним из первых и наиболее важных симптомов является кашель, с помощью которого удаляется излишек бронхиального секрета. Кашлевой рефлекс при этом выполняет защитную функцию. Эффективность кашля и его интенсивность зависят от реологических свойств бронхиального секрета – вязкости, эластичности и адгезивности. Изменения реологии бронхиальной слизи, увеличение ее вязкости приводят к нарушению мукоцилиарного клиренса.

Мукоцилиарный клиренс – это неспецифический механизм защиты органов дыхания от воздействий внешней среды. Аппарат мукоцилиарного клиренса состоит из реснитчатых клеток и непосредственно ресничек и секреторных желез ДП – бокаловидных клеток, клеток Клара и желез подслизистого слоя.

Первой реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является гиперсекреция вязкой бронхиальной слизи, направленная на защиту слизистой оболочки ДП. До определенного времени этот процесс носит защитный, саногенный характер, но со временем превращается в свою противоположность, резко нарушая работу реснитчатого эпителия. Собственно понятие «продуктивный кашель» и связано с гиперпродукцией вязкой бронхиальной слизи, которая чаще всего сопровождается экспекторацией мокроты. В то же время значительные нарушения реологии слизи в сочетании с бронхиальной обструкцией, сниженным кашлевым рефлексом, болезненностью в области грудной клетки и/или брюшной полости может приводить к прекращению отхаркивания мокроты, т.е. к неэффективности кашля.

Патогенез нарушений мукоцилиарного клиренса при заболеваниях ДП носит многофакторный характер.

Оксидативный стресс, развивающийся в результате воздействия экзогенных аэрополлютантов и, в первую очередь, табачного дыма, способствует развитию воспалительного процесса с привлечением нейтрофилов и макро-

Режим дозирования

АМБРОБЕНЕ® (амброксола гидрохлорид)

Таблетки: внутрь, после еды, с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды, сока или чая). Взрослым и детям старше 12 лет в первые 2–3 дня – по 1 таблетке 3 раза в день (90 мг/сут), затем – по 1 таблетке 2 раза в сутки; детям в возрасте 6–12 лет в первые 2–3 дня – по 1/2 таблетки 2–3 раза в день (30–45 мг/сут), затем – по 1/2 таблетки 2 раза в день (30 мг/сут).

Капсулы ретард: внутрь после ужина с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды, сока или чая). Взрослым и детям старше 12 лет – по 1 капсуле в день (75 мг/сут).

Раствор для приема внутрь и ингаляций: внутрь, после еды, с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды, сока или чая). Взрослым и подросткам в первые 2–3 дня – по 4 мл 3 раза в день (90 мг/сут), затем – по 4 мл 2 раза в день (60 мг/сут); детям до 2 лет – по 1 мл 2 раза в день (15 мг/сут), 2–6 лет – по 1 мл 3 раза в день (22,5 мг/сут), 6–12 лет – по 2 мл 2–3 раза в день (30–45 мг/сут).

Ингаляции: можно использовать любое современное оборудование (кроме паровых ингаляций); предварительно смешать с 0,9% раствором натрия хлорида (для оптимального увлажнения воздуха можно развести в соотношении 1:1) и подогреть до температуры тела. Ингаляции проводят в режиме обычного дыхания (чтобы не спровоцировать кашлевые толчки). Больным, страдающим бронхиальной астмой, перед ингаляцией необходимо применять бронхолитики. Взрослым и детям старше 6 лет ингалируют по 2–3 мл раствора 1–2 раза в день (15–45 мг/сут); детям до 2 лет – по 1 мл раствора 1–2 раза в день (7,5–15 мг/сут); детям от 2 до 6 лет – по 2 мл раствора 1–2 раза в день (15–30 мг/сут). Лечение детей до 2 лет проводится только под контролем врача.

Сироп: внутрь, после еды, с достаточным количеством жидкости (например, стакан воды, сока или чая).

Взрослым и детям старше 12 лет в первые 2–3 дня – по 10 мл 3 раза в день (90 мг/сут), затем по 10 мл 2 раза в день (60 мг/сут); детям до 2 лет – по 2,5 мл 2 раза в день (15 мг/сут); детям 2–6 лет – по 2,5 мл 3 раза в день (22,5 мг/сут); детям 6–12 лет – по 5 мл 2–3 раза в день (30–45 мг/сут).

Раствор для инъекций: внутривенно (медленно струйно или капельно), в качестве растворителя применяют 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера–Локка или другой базисный раствор с pH не выше 6,3. Взрослым – по 2 мл 2–3 раза в сутки (30–45 мг), в тяжелых случаях – 4 мл 2–3 раза в сутки (60–90 мг).

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

фагов. Последние, в свою очередь, являются эндогенными оксидативными агентами, усугубляющими оксидативный стресс. В результате высвобождения большого количества свободных радикалов ($ONOO^-$, HOCl и др.) увеличивается количество антипротеаз, нарушается баланс протеазы-антипротеазы. Все это продолжает стимулировать секреторные клетки и железы ДП, наращивая продукцию вязкой бронхиальной слизи. В результате нарушения баланса протеазы/антипротеазы под воздействием свободных радикалов разрушается α_1-антитрипсин, что потенцирует развитие и прогрессирование эмфиземы легких при ХОБЛ. В результате оксидативного стресса еще больше нарушается активность реснитчатого эпителия, как за счет увеличенной вязкости бронхиальной слизи, так и за счет непосредственного воздействия на них свободных радикалов и аэрополлютантов.

Увеличение слизеобразования сопровождается также снижением ее антибактериальной и противовирусной активности за счет уменьшения в ней концентрации иммуноглобулина А (IgA), интерферона, лактоферрина и лизоцима. Вкупе со снижением противоинфекционной защиты замедленный мукоцилиарный клиренс способствует колонизации ДП бактериальной микрофлорой. В то же время продукты их жизнедеятельности продолжают оказывать повреждающее действие на реснитчатый эпителий.

Бронхиальную слизь продуцируют бокаловидные клетки слизистой оболочки ДП и подслизистые железы, расположенные преимущественно в проксимальных отделах ДП, там же, где расположены и рецепторы кашлевого рефлекса. С кашлем удаляется избыток бронхиальной слизи, которая скапливается в результате нарушения мукоцилиарного клиренса.

В дистальных отделах ДП располагаются клетки Клара, которые в норме продуцируют бронхиальный сурфактант. Распространение воспалительного процесса на все отделы ДП способствует превращению клеток Клара в бокаловидные клетки. Увеличение продукции вязкой слизи, уменьшение продукции сурфактанта способствуют исчезновению фракций золь-гель, увеличению адгезивности слизи, прилипанию ее к поверхности слизистой оболочки ДП. Перистальтические движения мелких бронхов не в состоянии обеспечить адекватный дренаж, чему «способствует» и отсутствие рецепторов кашлевого рефлекса в этих отделах ДП.

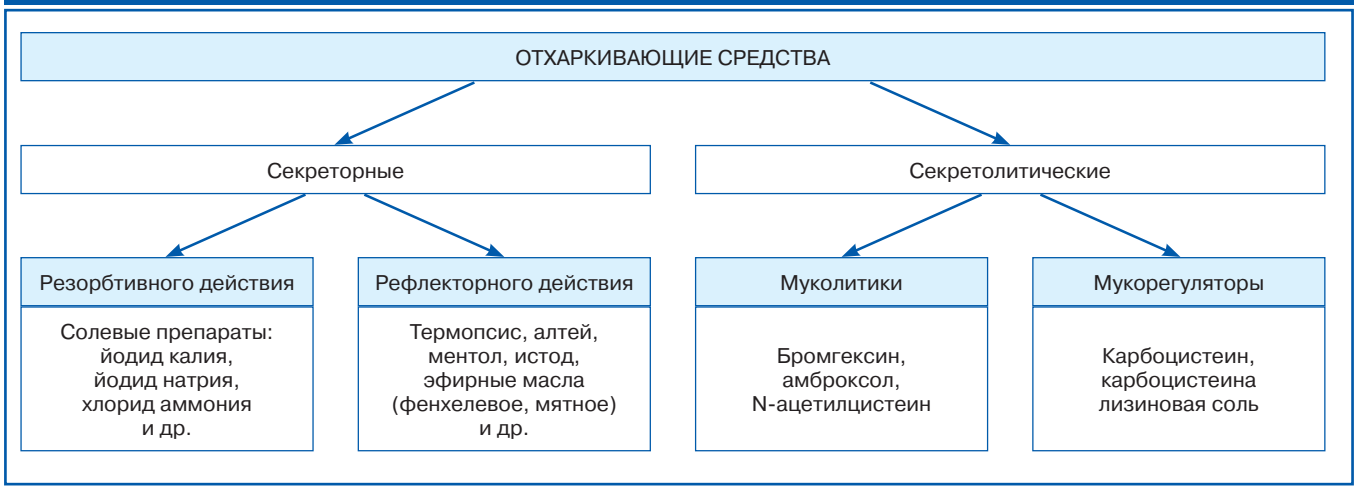
В норме бронхиальная слизь состоит из 2 фаз – жидкой части (золя) и плотной, состоящей из муцинов (геля). Формирование этих 2 фаз во многом обусловлено достаточным количеством сурфактанта, обеспечивающего скольжение бронхиальной слизи по поверхности слизистой оболочки ДП. Альвеолярный сурфактант продуцируется пневмоцитами II порядка, а бронхиальный – клетками Клара.

Приведенные данные подчеркивают необходимость применения при лечении больных с заболеваниями ДП препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного бронхиального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих мукоцилиарный клиренс. Известно, что частота госпитализаций и смертность больных с ХОБЛ прямо пропорциональна гиперпродукции вязкой слизи. С облегчением отделения секрета устраняется и один из важных факторов обратимой составляющей бронхиальной обструкции при ХОБЛ, а также уменьшается вероятность микробной колонизации ДП. Это достигается в значительной степени благодаря применению муколитических (мукорегуляторных) препаратов.

Среди существующего разнообразия препаратов, облегчающих отхаркивание (см. рисунок), следует отметить группу синтетических муколитических препаратов. Особое место в этой группе занимает амброксол. Амброксол (Амбробене) представляет собой активный метаболит бромгексина, синтетического производного алкалоида вазицина. Амброксол проявляет действие, аналогичное бромгексину, однако превосходит последний по скорости наступления эффекта и клинической эффективности. А также не имеет присущих бромгексину противокашлевого действия и способности вызывать бронхоспазм.

Главным свойством амброксола является его способность увеличивать количество сурфактанта, как усиливая его синтез в клетках Клара и альвеолярных пневмоцитах 2-го типа, так и препятствуя его распаду. Сурфактант – поверхностно-активное вещество, которое:

Классификация отхаркивающих средств.



1) препятствует спаданию альвеол во время выдоха путем уменьшения поверхностного натяжения на уровне границы жидкость–воздух;

2) защищает легкие от повреждения и способствует удалению инородных частиц из ДП, участвуя в мукоцилиарном клиренсе;

3) обладает бактерицидной активностью против грамположительных микробов и стимулирует функцию макрофагов легких по перевариванию бактерий;

4) участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких.

За счет синтеза сурфактанта происходит восстановление нормальной реологии бронхиальной слизи. Происходит разделение вязкого секрета на 2 фазы – золь и гель, уменьшается ее адгезивность (прилипание слизи к слизистой оболочке ДП).

Сурфактант начинает вырабатываться на 20–24-й неделе эмбрионального развития плода, полностью система сурфактанта созревает к 35–36-й неделе внутриутробного развития и интенсивный выброс сурфактанта происходит в момент родов.

Нарушение синтеза сурфактанта и ускоренное его разрушение могут происходить при разных патологических состояниях и лечебных манипуляциях: гипоксии, воспалительных процессах в легких, мелких бронхах и бронхиолах злокачественных новообразованиях, воздействии табачного дыма, инфекции ДП (особенно грамотрицательной флорой, микоплазмой), сахарном диабете, длительном (4–6 ч) фторотановом наркозе, искусственной вентиляции легких, необходимости длительных ингаляций кислорода в высоких концентрациях, применении ингаляционной терапии с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов и др.

Исходя из этих положений, становится ясным, что применение амброксола потенциально полезно при лечении больных с ХОБЛ, бронхиальной астмой, постоянно получающих ингаляционную терапию, в том числе длительную терапию кислородом. У больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, в том числе и неврологических, – на фоне ингаляций или инстилляций амброксола в ДП отмечается интенсивное и равномерное отделение мокроты в течение суток.

Кроме того, препарат амброксол нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, уменьшает количество кист слизистой оболочки ДП и активизирует продукцию серозного компонента (оказывает мукорегуляторное действие). Это действие препарата особенно важно для больных с хроническими заболеваниями легких, у которых наблюдается гипертрофия бронхиальных желез с образованием кист и уменьшением числа серозных клеток.

Амброксол проявляет мукокинетическое действие – активизирует движение ресничек мерцательного эпителия, оказывая секретомоторное действие и восстанавливая мукоцилиарный транспорт.

Амброксол проявляет и прямое муколитическое действие – потенцирует активность ферментов, способствующих разжижению бронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот. Однако это свойство дозозависимо и проявляется лишь при назначении парентерально или в ингаляциях/инстилляциях.

Амброксол проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко, однако доказана его безопасность для плода и грудных детей. При необходимости препарат может назначаться и беременным, и кормящим матерям, и грудным детям. Это имеет большое практическое значение, так как способность амброксола стимулировать синтез сурфактанта и замедлять его разрушение применяется в неонатологии и у беременных (II–III триместр). Препарат применяется не только при лечении патологии новорожденных, обусловленной дефицитом сурфактанта, но и для пренатальной профилактики и постнатального лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Особенно в случае преждевременных родов.

В ряде клинических исследований доказано, что только два препарата способны ускорять созревание легочной ткани плода при угрозе преждевременных родов. Это глюкокортикостероиды и амброксол, причем их эффективность вполне сопоставима. Эти препараты снижают частоту дистресс-синдрома новорожденных в 2–3 раза, но при этом амброксол несравненно более безопасен, чем глюкокортикостероиды.

Способность синтеза сурфактанта оказывается потенциально полезной и при лечении больных экссудативным средним отитом. Дело в том, что фосфолипиды, выстилающие поверхность слизистой оболочки евстахиевой трубы, по своей структуре близки к легочному сурфактанту. Эффективность амброксола при лечении этого заболевания была доказана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 435 взрослых и детей (Mira и соавт., 1997). Эффективность терапии может быть обусловлена не только воздействием на синтез сурфактанта, но и муколитическим действием амброксола.

Важное место в лечении инфекций органов дыхания (пневмонии, обострения ХОБЛ и др.) принадлежит антибактериальной терапии. Однако назначение этиотропной терапии далеко не всегда оказывает необходимый быстрый эффект. Антибиотики существенно повышают вязкость бронхиальной слизи вследствие лизиса микробных тел, лейкоцитов и высвобождения ДНК. Чрезмерная вязкость бронхиальной слизи затрудняет проникновение в нее антибиотиков. Экспериментальные данные показали, что средние концентрации ампициллина, эритромицина и амоксициллина в легких крыс, получавших антибиотики вместе с амброксолом, на 23, 27 и 27% соответственно больше, чем у крыс, получавших только антибиотики. Различия были статистически достоверными (p<0,05). Подобный эффект был показан и для цефалоспоринов, офлоксацина и др.

В нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (N.Principi и соавт., 1986; J.Neria и соавт., 1992; P.Bonnetty, 1993) было показано, что амброксол приводит к увеличению скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань без изменений концентраций антибиотиков в плазме крови. Сочетанная терапия антибиотиков и амброксола у больных с обострением ХОБЛ приводит к статистически достоверному повышению в бронхиальном секрете концентрации антибиотиков группы β-лактамов и макролидов, уменьшению выраженности кашля и улучшению отхождения мокроты – по сравнению с пациентами, получавшими только антибиотики.

У детей с острой пневмонией в результате острой комбинированной терапии амброксолом с β-лактамами или макролидами раньше, чем у детей, получавших только антибактериальную терапию, уменьшились кашель и хрипы в грудной клетке, нормализовалась рентгенологическая картина (79% по сравнению с 53%, p<0,01).

Синтетические муколитики (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) постоянно применяются при лечении больных, страдающих кашлем с трудноотделяемой вязкой мокротой. Тем не менее, продолжает оставаться спорным вопрос о необходимости их назначения, например, больным с ХОБЛ. Отечественная Федеральная программа по лечению больных с ХОБЛ рекомендует применение муколитиков при необходимости и во время обострений, и во время рецидивов заболевания. В то же время Международные руководства по диагностике и лечению ХОБЛ (GOLD, руководство ATS-ERS и др.) считают недоказанными рекомендации по применению муколитиков (доказательность Д), мотивируя это тем, что не были проведены рандомизированные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, подтверждающие их эффективность. Однако в этих же руководствах отмечается эффективность антиоксидантов (доказательность В), среди которых называется муколитик ацетилцистеин, и рекомендуется их применение.

Опубликованные в последние годы метаанализы 23 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований

(P.Poole, 1998, 2003) продемонстрировали эффективность регулярного длительного (3–6–12 мес) приема муколитических препаратов (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин). Так было показано, что на фоне приема муколитиков снижается частота обострений на 0,79 на 1 пациента в год (различия с плацебо 29%), уменьшение их продолжительности (≈7 дней в год) и тяжести, особенно эффективно было применение муколитиков у больных с наиболее тяжелым течением ХОБЛ, частыми и длительными обострениями, требующими госпитализаций.

Например, в 6-месячном двойном слепом многоцентровом исследовании с участием 214 пациентов к моменту его завершения в группе, принимавшей амброксол (75 мг/сут), обострения не возникли у 45,5% пациентов против 14,4% в группе плацебо. У пациентов основной группы за исследуемый период было также достоверно меньшее число дней нетрудоспособности (442) и приема антибиотиков (371) по сравнению с группой плацебо (837 и 781 соответственно). Аналогичные результаты были получены и в многоцентровом открытом исследовании, включавшем 5635 амбулаторных пациентов.

Следует отметить, что у амброксола совершенно отчетливо проявляется иммуномодулирующее действие, которое, очевидно, и вносит свой вклад в модификацию течения ХОБЛ. Дело в том, что амброксол не только не подавляет продукцию секреторного IgA, но, напротив, повышает ее, способствуя усилению местного иммунитета.

Ряд авторов, проанализировавших успешность длительного назначения муколитиков и, в частности, амброксола, выдвигают предположение о том, что обострения ХОБЛ наиболее эффективно предупреждают препараты, обладающие к тому же и антиоксидантными свойствами. В то время как близкие к ним по структуре муколитики, не являющиеся антиоксидантами, по эффективности влияния на частоту обострений приближаются к плацебо.

Итак, хорошо известно, что баланс оксиданты/антиоксиданты играет большую роль в патогенезе ХОБЛ. Каждая затяжка сигареты несет с дымом 1,014 свободных радикалов. Повреждающая роль свободных радикалов приводит к инактивации антипротеаз, в результате чего повышается активность α_1-антитрипсина и нейтрофильной эластазы, нарушается синтез эластина, являющегося структурной частью ресничек (уменьшается частота биений ресничек).

Увеличение антиоксидантной активности в легких может быть достигнуто 3 путями:

1) за счет увеличения количества и активности эндогенных антиоксидантных ферментов;

2) путем поставки неэнзиматических антиоксидантов (например, глютатиона);

3) в результате уменьшения количества и/или активности клеток воспаления.

Как показали многочисленные исследования, для амброксола характерно увеличение антиоксидантной защиты 1 и 3-м путями.

Ферментная антиоксидантная активность амброксола показана в многочисленных экспериментах in vitro и in vivo на животных моделях. Препарат снижает процессы инактивации и деструкции β_1-антитрипсина, вызванные выделением пероксинитрита ($ONOO^-$) и гипохлорной кислоты (HOCl) в результате оксидативного стресса, предотвращает накопление гипохлорной кислоты в нейтрофилах и подавляет продукцию свободных радикалов активированными нейтрофилами. Амброксол может подавлять перекисное окисление липидов и увеличивать антиоксидантную активность, которая является одним из механизмов, защищающим ткани легкого от повреждения.

Кроме того, препарат способен угнетать продукцию мононуклеарными клетками медиаторов воспаления интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, стимулировать активность макрофагов. Предполагают, что ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно улучшить течение лейкоцитобусловленного легочного повреждения. В опытах in vitro показано ингибирующее действие амброксола на хемотаксис нейтрофилов.

Таким образом, у амброксола выявлены отчетливые противовоспалительные и антиоксидантные свойства, обусловленные ингибированием свободнорадикальных процессов, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты и медиаторов воспаления, в том числе гистамина и серотонина, а также противоотечное действие.

Препарат при длительном применении отчетливо демонстрирует свою безопасность. Не было отмечено случаев передозировки. Нет абсолютных противопоказаний к применению. Относительными противопоказаниями являются I триместр беременности и грудное вскармливание при рождении нормального доношенного ребенка, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Нежелательные явления крайне редки, преимущественно легкие желудочно-кишечные расстройства (диспептические явления – гастралгии, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту или гиперсаливация), редкие (менее 1%) аллергические реакции.

Амброксол хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами. В частности это относится к препаратам, используемым в качестве стандартного лечения при ХОБЛ и ее осложнениях (сердечные гликозиды, кортикостероиды, бронхолитики, диуретики и антибиотики).

Таким образом, можно заключить, что амброксол (Амбробене) обладает свойствами «идеального» муколитика, обладающего муколитическим, мукокинетическим и мукорегуляторным действием, двумя из трех желательных механизмов действия «идеального» антиоксиданта, повышает эффективность антибактериальной терапии при сочетанном приеме. Комплексный механизм действия, многообразие эффектов, высокая безопасность являются основанием для широкого применения амброксола при заболеваниях органов дыхания.