

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА АЮРВЕДЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПУЛЬМОФЛЕКС ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

М.З. Нариманян, А.Г. Паносян, Г.Л. Асланян

*/Армянское агентство по лекарствам и медицинским технологиям/
375001 Ереван, ул. Московская, 15**Ключевые слова:* пульмофлекс, бронхиальная астма, эффективность, лейкотриены

Бронхиальная астма (БА) — хроническое мультифакториальное заболевание, важным механизмом развития которого является повышение неспецифической бронхиальной реактивности, выражающееся в преходящей обструкции дыхательных путей с пароксизмами экспираторного удушья, кашля, свистящего дыхания [1].

Фармакотерапия БА представляет собой достаточно сложную проблему, что, прежде всего, обусловлено многообразием патогенетических механизмов развития БА. При всем многочисленном арсенале современных лекарственных средств, не всегда удается добиться устранения всех причин нарушения проходимости дыхательных путей, а также предупреждения обострений заболевания. Поэтому поиск и разработка новых препаратов для лечения БА продолжает оставаться актуальной проблемой.

В течение последнего десятилетия новые клинические испытания свидетельствуют о высокой эффективности антагонистов цистеинил-лейкотриеновых рецепторов и ингибиторов синтеза лейкотриенов в лечении БА и других аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Доказано, что лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 являются активными медиаторами патогенеза БА и гиперреактивности бронхов [9,10]. Они вызывают бронхоспазм, стимулируют секрецию слизи, угнетают мукоцилиарный транспорт, повышают проницаемость сосудов [4,10,11], в 1000 раз сильнее гистамина действуют на выпотевание плазмы и спазм гладких мышц бронхов [10]. LTB_4 является активатором нейтрофилов (хемотаксис, хемотаксис, агрегация, высвобождение лизосомальных ферментов, генерация супероксидных анионов, увеличение проницаемости сосудов) [2,13].

В многочисленных публикациях отмечается значительно более высокий уровень лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 в крови больных БА по сравнению со здоровыми. Также предполагается их участие в развитии приступа БА, исходя из корреляции их уровня в крови с функциональным состоянием легких и соотношением в периоды обострения и ремиссии [7,12]. Более того, уровень лейкотриенов в крови у пациентов в приступе БА понижается при лечении гидрокортизоном [14].

В связи с недостаточной эффективностью общепринятой медикаментозной терапии возникла необходимость исследования возможностей традиционной медицины, и в частности фитотерапии, в лечении БА. Применение лекарственных растений при лечении бронхообструктивного синдрома широко используется в различных системах восточной медицины.

Целью данной работы является клиническое исследование препарата аюрведческой медицины пульмофлекс (фирмы Indian Herbs Research and Supply) при лечении различных форм БА и хронического астматического бронхита. Пульмофлекс является смесью экстрактов десяти лекарственных растений, каждое из которых, по данным многочисленных исследований, обладает различной фармакологической активностью.

В различных экспериментах обнаружен антигистаминный и антихолинергический эффект препарата пульмофлекс, его способность стабилизировать мембраны тучных клеток [5,6], блокировать H_1 -рецепторы трахеобронхиального дерева [6], ингибировать агрегацию тромбоцитов [3].

Наши исследования *in vitro* показали, что пульмофлекс ингибирует биосинтез ЛТВ₄, возможно, посредством ингибирования 5-липоксигеназы, что дало основание к проведению клинического изучения эффективности препарата у больных БА.

Материал и методы

Клиническое слепое, плацебоконтролируемое исследование препарата пульмофлекс было проведено АЛМТА на базе Клиники пульмонологии Республиканского медицинского центра "Армения". Изучались индивидуальные регистрационные карты больных. Статистическая обработка данных и достоверность результатов проводилась с помощью компьютерных пакетов программ Microsoft Access, SAS и EPIINFO 6.02, GraphPAD и t-case.

Выбор больных производился по следующим принципам: критерии включения — пациенты старше 25 лет с различными формами БА и хроническим астматическим бронхитом; критерии исключения — пациенты с сопутствующими заболеваниями сердца и (или) артериальной гипертензией, бронхоэктазами.

Всего в исследование было вовлечено 49 человек (21 мужчина и 28 женщин) в возрасте 25–65 лет. В группе больных, получавших пульмофлекс, было 40, плацебо — 9 человек. Распределение по полу и возрасту в обеих группах было одинаковым. Длительность заболевания колебалась от одного года до 25 лет.

Все пациенты были информированы о ходе исследования, получено осведомительное согласие на участие в испытании в соответствии с международными этическими требованиями к проведению биомедицинских исследований на людях.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения оценивались на основании динамики следующих показателей до и после лечения: 1) общее самочувствие; 2) частота и тяжесть приступов; 3) состояние в межприступном периоде по данным физикальных методов исследования; 4) изменение количества и характера мокроты; 5) спирография; 6) пневмотахометрия; 7) толерантность к физической нагрузке; 8) медикаментозный статус, возможность его изменения под влиянием изучаемого препарата; 9) лейкоформула; 10) количество эозинофилов в 1 мл крови; 11) количество лейкотриенов C₄, D₄, E₄ в крови.

В результате исследования было установлено, что в группе больных, получавших пульмофлекс, отмечались следующие эффекты:

1. Все больные выписаны без поддерживающей дозы гормонов.
2. Побочных эффектов от применения препарата не отмечалось.
3. У всех больных отмечался выраженный седативный эффект, сравнимый с эффектом тавегила.

До начала лечения 37.5% больных жаловались на кашель, 70% — на приступы удушья и периодическое затруднение дыхания, 30% — на одышку. После проведенного лечения у 47.5% больных не отмечалось никаких жалоб ($p=0.04$), у 20% больных сохранились приступы удушья, периодическое затруднение дыхания и кашель, у 7.5% — одышка. У всех больных наблюдалось изменение характера мокроты в сторону разжижения — жидкая, слизистая, обильная, легко отходит. У 80% больных приступы удушья прекратились (рис.1, табл. 1–3).

Таблица 1

Показатели спирографии до и после лечения пульмофлексом ($p<0,05$)

Спирография		До лечения, %	После лечения, %
Норма		35	60
Нарушение ФВД	I ст. по обструкт.типу	17.50	20
	II ст. по обструкт.типу	32.50	2.50
	I ст. по смеш.типу	10	7.50
	II ст. по смеш.типу	5	5

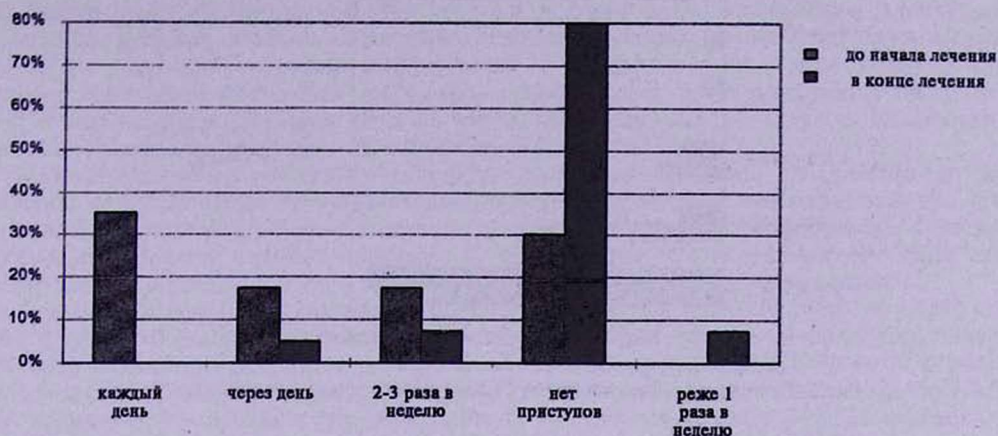


Рис.1. Частота приступов удушья при БА до и после лечения пульмофлексом

Таблица 2

Показатели пневмотахометрии до и после лечения пульмофлексом ($p < 0,05$)

Пневмотахометрия	До лечения, %	После лечения, %
Норма	32.50	67.50
Ист.наруш.М выдел.	50	25
Ист.наруш.М выдел.	17.50	7.50

Таблица 3

Показатель толерантности к физической нагрузке (ТФН) до и после лечения пульмофлексом ($p = 0,25$)

ТФН	До лечения, %	После лечения, %
Сохранена	32.50	45
Снижена	42.50	35
Резко снижена	25	20

В группе получавших плацебо у 44.4% больных наблюдалось ухудшение клинической картины — усиление одышки, учащение приступов удушья и затруднения дыхания, усиление кашля и одышки, ухудшение аускультативной картины ($p = 0.38$). Показатели физических методов исследования во всех случаях были одинаковыми до и после лечения. У остальных больных состояние не изменилось.

Лабораторные показатели (лейкоформула, количество эозинофилов в 1 $\mu\text{кл}$ и лейкотриены C_4) были оценены у 21 больного, получавшего пульмофлекс и у 9 — плацебо. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения было повышено у всех больных (норма 40–70 нг/мл). После окончания курса у 57.2% больных наблюдалось уменьшение количества лейкотриенов C_4 , причем у 14.3% — более чем на 1000 нг/мл , у 38.1% — увеличение этого показателя (рис. 2).

В группе получавших плацебо в 44.4% случаев количество лейкотриенов после лечения понизилось, в остальных — повысилось, причем в 33.3% — более чем на 1000 нг/мл (рис.3) ($\text{Pulm v P } p = 0.43$).

Увеличение количества эозинофилов в крови исследуемых до лечения отмечалось в 28.4% случаев. В конце лечения у всех пациентов, получавших пульмофлекс, этот показатель нормализовался. В группе плацебо количество эозинофилов в крови исследуемых до и после лечения не менялось.

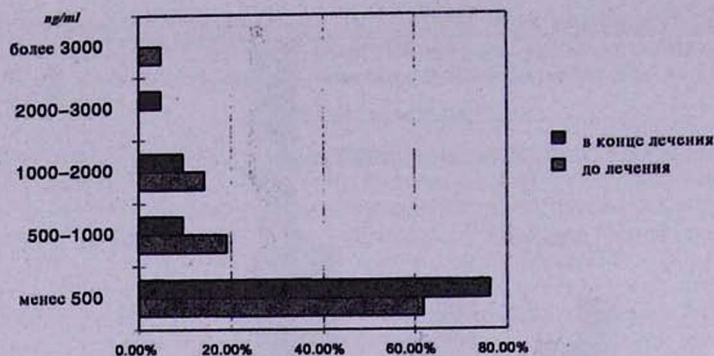


Рис.2. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения пульмофлексом

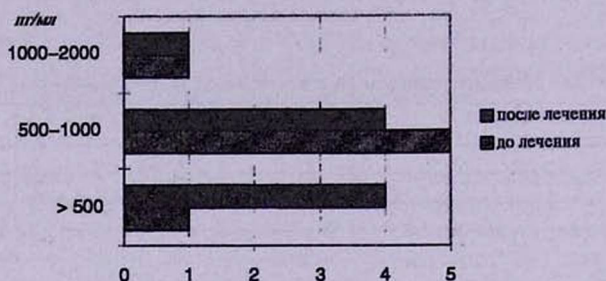


Рис.3. Количество лейкотриенов C_4 до и после лечения плацебо

Отклонение от нормы до лечения было обнаружено для следующих показателей лейкоформулы: палочкоядерных нейтрофилов (выше нормы в 62% случаев), моноцитов (выше нормы в 36.6% случаев), лимфоцитов (ниже нормы в 43% случаев). В конце лечения пульмофлексом количество палочкоядерных нейтрофилов было в пределах нормы в 70% случаев. В обеих группах в конце лечения не выявлено существенных изменений количества моноцитов. Количество лимфоцитов у больных, принимавших пульмофлекс, в конце лечения было в пределах нормы в 82% случаев.

Уровень иммунореактивных цистенил — лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 в плазме крови исследуемых был в среднем 508 ± 66 и 423 ± 56 нг/мл ($n=21$) соответственно до и после лечения пульмофлексом (различия — 84 нг/мл, $p=0.32$). В группе плацебо это различие было меньше — только 55 нг/мл (740 ± 108 и 684 ± 137 нг/мл соответственно до и после лечения, $p=0.88$).

Снижение уровня лейкотриенов в плазме в группе, получавшей пульмофлекс, наблюдалось у 13 пациентов, 614 ± 87 и 316 ± 25 нг/мл соответственно до и после лечения (различия — 298 нг/мл, $p=0.0019$). В то же время в группе плацебо оно наблюдалось только у 5 пациентов (различия — 55 нг/мл, $p=0.78$). Эти результаты показывают, что в 62% случаев пульмофлекс понижает уровень лейкотриенов в плазме больных БА. Наблюдалась корреляция между понижением уровня лейкотриенов и нормализацией других показателей (частота приступов, показатели функционального состояния легких, уменьшение количества эозинофилов, нейтрофилов и увеличение количества лимфоцитов) у одних и тех же пациентов.

Эффективность лечения пульмофлексом оценивалась по изменению клинических, функциональных и лабораторных показателей. Показанный выше клинический эффект

стал проявляться на второй неделе лечения урежением и ослаблением приступов, улучшением дренажа бронхов, разжижением мокроты, однако в некоторых случаях пока требовалось применение β_2 -адреномиметиков. В конце лечения у всех больных отмечалось стабильное улучшение состояния, в 80% случаев приступы удушья прекратились, хрипы не выслушивались. В то же время, выяснено, что пульмофлекс неэффективен в качестве бронходилататора при приступе БА.

Положительные изменения функционального состояния легких, проявляющиеся уже со второй недели лечения пульмофлексом, также доказывают его эффективность при БА. Нормализация показателей объема форсированного выдоха и пневмотахометрии является главным индикатором влияния препарата на патогенетические механизмы БА, такие как гиперчувствительность бронхов к экзогенным и (или) эндогенным раздражителям.

Другим основным индикатором является толерантность к физической нагрузке, которая в группе больных, получавших пульмофлекс значительно повысилась. Это свидетельствует о влиянии препарата на механизмы гиперчувствительности бронхов к эндогенным медиаторам, концентрация которых в крови стимулируется мышечной работой, вызывающим бронхоспазм и гиперсекрецию слизи. Возможно, этот эффект обусловлен блокадой медиаторов, высвобождающихся из тучных клеток, или воздействием на рецепторы бронхиальных мышц и секреторных клеток.

Снижение уровня лейкотриенов в крови больных БА под влиянием пульмофлекса коррелирует с позитивными изменениями в клинике и показателями функции легких. Эта связь отсутствует в группе плацебо. У пациентов со стабильным улучшением функции легких, особенно объема выдоха, также отмечалось понижение уровня лейкотриенов в крови.

В литературе описан замечательный эффект препарата Saiboku-to (ТЈ-96) при комбинированном применении с кортикостероидами у больных с гормонзависимой БА. Применение препарата позволяет значительно снизить дозу кортикостероидов и, следовательно, вероятность развития побочных реакций [8,15]. Предполагается, что этот эффект может быть обусловлен структурным подобием одного из активных компонентов препарата глицеризина с кортикостероидами. Если при дальнейших исследованиях это предположение будет доказано, значительно расширятся возможности рекомендации препарата для включения в различные оптимальные схемы лечения БА и бронхообструктивного синдрома. Перспективы исследования в этом направлении доказываются влиянием пульмофлекса на различные клетки-эффекторы воспалительных и аллергических реакций.

Результаты данного исследования показали эффективность применения препарата пульмофлекс в дозе 800мг в день для лечения БА. Пульмофлекс оказывает статистически достоверное влияние на урежение и ослабление приступов БА, имеет выраженный отхаркивающий и седативный эффект, корригирует функциональное состояние легких. Установлено, что одним из фармакологических механизмов его воздействия является ингибирование синтеза лейкотриенов, однако этот эффект статистически недостоверен и может носить вторичный характер. Необходимы дальнейшие исследования для изучения механизма действия препарата при БА.

Поступила 16.03.00

ԱՅՈՒՐԿԵՂԱԿԱՆ ԲԺՇԿՈՒԹՅԱՆ ՊՈՒԼՄՈՖԼԵՔՍ ԳԵՂԻ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲՐՈՆԽԻԱԼ ԱՍԹՄԱԶԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Մ.Ձ.Նարինյան, Ա.Գ. Փանոսյան, Գ.Լ.Ասլանյան

ՀՀ ԱՆ Դեղագործակալությունը ՀԲԿ-ի բազայի վրա անց է կացրել այսօրվերական բժշկության պոլիմոֆեր ղեկի կլինիկական հետազոտությունը բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ: Հետազոտվել է 49 հիվանդ, որոնցից 40-ը ստացել են պոլիմոֆեր, 9-ը պլազեբո: Տվյալները մշակվել են համակարգչային "Epiinfo 6.02" ծրագրի փաթեթի օգնությամբ: Հետազոտության ընթացքում պարզվել է, որ պոլիմոֆերում ունի արտահայտված կլինիկական արդյունավետություն՝ բարելավում է հիվանդների ինքնագագաղությունը, պակասեցնում է հազը, մոսպաների հաճախականությունը, նվազեցնում է խորխի մածուցիկությունը: Դրական տվյալներ են ստացվել նաև հետազոտությունների ֆիզիկալ մեթոդներով (սպիրոգրաֆիա, պեմետրալոմետրիա, ֆիզիկական ծանրաբեռնվածության դիմակայունության փորձ): Բոժման վերջում

հիվանդների մեծամասնության մոտ զրանցվել է մեյտրոֆիլների և լիմֆոցիտների քանակության կարգավորում, ինչպես նաև լեյկոտրիենների մակարդակի իջեցում: Վերջին տարիներին ապացուցված է դրանց ակտիվ մասնակցությունը բրոնխիալ ասթմայի զարգացման մեխանիզմում: Պլազմոցիտ ստացած հիվանդների խմբում նշված փոփոխությունները չեն արձանագրվել:

Այսպիսով՝ հետազոտությունը ցույց տվեց պոլմոֆլեքսի հավաստի կլինիկական արդյունավետությունը բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների բուժման ընթացքում, որը հավանականորեն կապված է լեյկոտրիենների ընկճման հետ: Առաջարկվում է շարունակել դեղի հետազոտությունները՝ նրա ազդեցության մեխանիզմները ճշտելու և բուժման օպտիմալ սխեմաներում այն ընդգրկելու նպատակով:

A CLINICAL STUDY OF AN AYURVEDIC DRUG PULMOFLEX IN BRONCHIAL ASTHMA

M.Z.Narimanian, A.G.Panosian, G.L.Aslanian.

The study has been conducted by Armenian Drug and Medical Technology Agency on the base of "Armenia" Republican Medical Centre. 49 persons with bronchial asthma were examined, 40 of them were treated with Pulmoflex and 9 – with a placebo. The data were analyzed by computer program "EpiInfo", issued by WHO and CDC (USA). It was found out the high clinical effect of Pulmoflex manifested by the improvement of the patients' condition, severity of cough, frequency and severity of asthmatic attacks and expiratory dyspnoe, viscosity of sputum. Positive changes were observed in data of forced expiratory volume per sec (FEV₁) and volume capacity (VC), peak flow and tolerance to physical load. In most of the patients decrease in the quantity of neutrophils, lymphocytes and level of leukotriens at the end of treatment was established. During last years leukotriens active participation in pathogenesis of asthma was demonstrated.

In result of our study of Pulmoflex in treatment of bronchial asthma it is concluded that its effect is connected with the inhibition of leukotriens.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лытов Н.В., Федосеев Г.Б.* В кн.: Руководство по пульмонологии. Л., 1984, с. 282.
2. *Bray M.A., Ford-Hutchinson A.W., Smith M.J.H.* Prostaglandins, 1981, 22, p. 313.
3. *Dahlen S.E., Bjork J., Hedqvist P. et al.* Proc. Natl.Acad.Sci.USA, 1981, 78, p. 3887.
4. *Dahlen S.E., Bjork J., Hedqvist P. et al.* Proc. Natl.Acad.Sci.USA, 1981, 78, p. 3887.
5. *Das S.N., Das J., Mukerjee B.* Indian J.Ind.Med., 1995, 16(2), p. 129.
6. *Das S.N., Nidhi Sharma, Chatterjee S.* Indian J.Ind.Med., 1995, 17 (1).
7. How to investigate drug use in health facilities, WHO, 1993.
8. *Nakajima S., Tohda Y., Ohkawa K. et al.* Ann. New York Acad.Sci., 1993, 685, p. 549.
9. *O'Byrne P.M.* Ann.New York Acad.Sci., 1994, 744, p.251.
10. *Samson A.P.* Clinical and Experimental Allergy, 1996 26, p. 995.
11. *Samuelson B., Dahlen S.E., Lindgren J.A.* Sciences, 1987, 237, 117.
12. *Sasagawa M., Satoh T., Takemoto A., Hasegawa T. et al.* Arerugi, 1994, 43(1), p. 28.
13. *Serhan C.N., Radin A., Smolen J.E. et al.* Biochem. Biophys.Res. Commun., 1982, 107, p. 1006.
14. *Shiratsuki N., Uyama O., Kitada O. et al.* Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 40(1), 1990, p. 285.
15. *Toda M., Motojima S., Fukuda T., Makino S.* Ann.New York Acad.Sci., 1993, 685, p. 561.