



## Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний

И.Л. Клячкина, А.И. Синопальников

Хронические воспалительные заболевания нижних дыхательных путей, такие как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и др., характеризуются развитием дисфункции мукоцилиарного клиренса с последующим возникновением влажного кашля. При этом патогенез указанных изменений носит многофакторный характер и включает как снижение активности реснитчатого эпителия, так и увеличение вязкости бронхиального секрета, нарушение продукции сурфактанта, бронхообструктивный синдром. В статье продемонстрировано плейотропное действие амброксола на респираторные заболевания, обсуждается оптимальное клиническое использование препарата.

**Ключевые слова:** мукоактивная терапия, мукоцилиарный клиренс, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, амброксол.

В повседневной клинической практике кашель является едва ли не самым частым симптомом, вынуждающим пациента обращаться за медицинской помощью. При этом кашель имеет двунаправленное воздействие на здоровье [1, 2]. С одной стороны, это важный защитный механизм, предохраняющий дыхательные пути (ДП) от ингаляции вредных веществ и/или аспирации. Как правило, этот механизм включается при патологии нижних ДП, когда возникает необходимость в удалении избытка вязкого бронхиального секрета (БС), крови, гноя. Хронический продуктивный кашель, сопровождающийся экспекторацией мокроты, служит важнейшим симптомом, позволяющим диагностировать такие нозологические формы, как хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазия. С другой стороны, кашель – один из самых неприятных для пациентов симптомов, по поводу которого они часто обращаются к врачу. Наиболее мучительный для больного надсадный сухой кашель в большинстве случаев развивается при внелегочных локализациях патологического процесса (рис. 1).

Кафедра пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва.

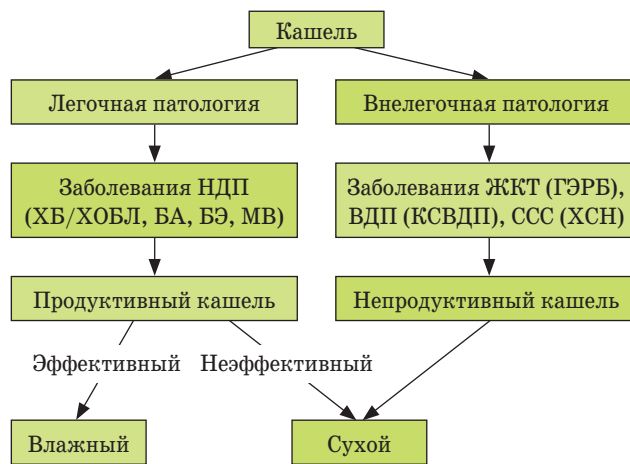
Ирина Львовна Клячкина – канд. мед. наук, доцент.

Александр Игоревич Синопальников – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

Контактная информация: Клячкина Ирина Львовна, formozailk2012@yandex.ru

### Мукоцилиарный клиренс в норме и при заболеваниях ДП

Для защиты ДП от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды в процессе онтогенеза сформировались определенные механизмы. Первым этапом очищения бронхиальной системы является мукоцилиарный клиренс (МЦК), основу которого составляют слаженное биение ресничек и работа секреторного аппарата ДП (под-



**Рис. 1.** Продуктивность и непродуктивность хронического кашля. БА – бронхиальная астма, БЭ – бронхоэктазия, ВДП – верхние ДП, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, КСВДП – кашлевой синдром ВДП, МВ – муковисцидоз, НДП – нижние ДП, ССС – сердечно-сосудистая система, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

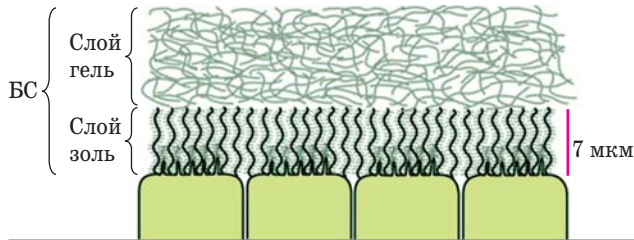


Рис. 2. Двуслойная структура БС. (Адаптировано из [4].)

слизистых желез, бокаловидных клеток, клеток Клара). Следующая ступень очистки ДП – это кашлевой рефлекс, который компенсирует нарушения МЦК (например, при курении табака).

Первой реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является гиперсекреция вязкого БС, направленная на защиту слизистой оболочки ДП. До определенного момента этот процесс носит защитный, саногенный характер, но затем постепенно превращается в свою противоположность, резко нарушая работу реснитчатого эпителия. Собственно, понятие “продуктивный кашель” и связано с гиперпродукцией вязкого БС, который в полости рта смешивается со слюной и превращается в мокроту. Чаще всего гиперпродукция бронхиальной слизи 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 могут приводить к развитию мукостаза – прекращению отхаркивания мокроты, т.е. к неэффективности кашля (см. рис. 1).

Патогенез нарушений МЦК при заболеваниях нижних ДП носит многофакторный характер. Важную роль играет оксидативный стресс, возникающий в результате воздействия экзогенных аэрополлютантов, и в первую очередь табачного дыма, который способствует развитию воспалительного процесса с привлечением нейтрофилов и макрофагов. Таким образом, активность реснитчатого эпителия нарушается как за счет повышенной вязкости БС, так и за счет непосредственного воздействия на него свободных радикалов и аэрополлютантов.

Увеличение слизеобразования сопровождается снижением антибактериальной и противовирусной активности БС за счет уменьшения в нем концентрации иммуноглобулинов класса А (IgA), интерферона, лактоферрина и лизоцима. Вкупе со снижением противомикробной защиты замедленный МЦК способствует колонизации ДП бактериальной микрофлорой. Как известно, у больных ХОБЛ бронхиальное дерево хронически колонизировано многими бактериями, ос-

новными представителями которых являются *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, а по мере прогрессирования бронхиальной обструкции возрастает вклад *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [3]. При этом продукты жизнедеятельности микроорганизмов продолжают оказывать повреждающее действие на реснитчатый эпителий.

В норме бронхиальная слизь состоит из двух фаз – жидкой части (золь) и плотной, состоящей из муцинов (гель). Формирование этих двух фаз во многом обусловлено достаточным количеством сурфактанта, обеспечивающего скольжение БС по поверхности слизистой оболочки ДП (рис. 2). Альвеолярный сурфактант продуцируется пневмоцитами II типа, а бронхиальный – клетками Клара. Увеличение продукции вязкого БС, уменьшение продукции сурфактанта способствуют исчезновению фракций золь–гель, повышению адгезивности БС, прилипанию его к поверхности слизистой оболочки ДП. Перистальтические движения ресничек мелких бронхов не могут обеспечить адекватный дренаж, чему способствует и отсутствие рецепторов кашлевого рефлекса в этих отделах ДП.

Таким образом, хронические воспалительные заболевания нижних ДП (ХБ, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь) характеризуются развитием дисфункции МЦК с последующим возникновением влажного кашля.

### Мукоактивная терапия при ХОБЛ

В руководстве GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) в качестве основного симптома ХОБЛ приводится одышка при физической нагрузке, меньше внимания уделяется кашлю [5]. В то же время подчеркивается роль экспекторации мокроты и тот факт, что кашель с экспекторацией мокроты является “визитной карточкой” ХОБЛ.

В течение длительного времени дискутируется роль мукоактивных препаратов (МАП) в программе лечения ХОБЛ. При этом важно отметить, что выраженность основных симптомов заболевания – одышки и кашля с мокротой не одинаковая в разных группах больных. G.F. Filieu et al. в 1968 г. выделили два основных фенотипа больных ХОБЛ (в зависимости от преобладания эмфиземы легких, бронхолита или ХБ) – “одышечные”, или “розовые пыхтельщики”, и “кашляющие”, или “синие отечники” [6]. В то же время в GOLD описываются диагностика и лечение “усредненного” больного, без выделения фенотипов с преобладанием эмфиземы или ХБ.



Иначе чем можно было бы объяснить заключение о том, что “применение муколитиков хотя и может быть эффективно, но не у всех больных...” При этом в руководстве не умаляется роль антиоксидантного действия ряда препаратов, таких как ацетилцистеин и карбоцистеин [5].

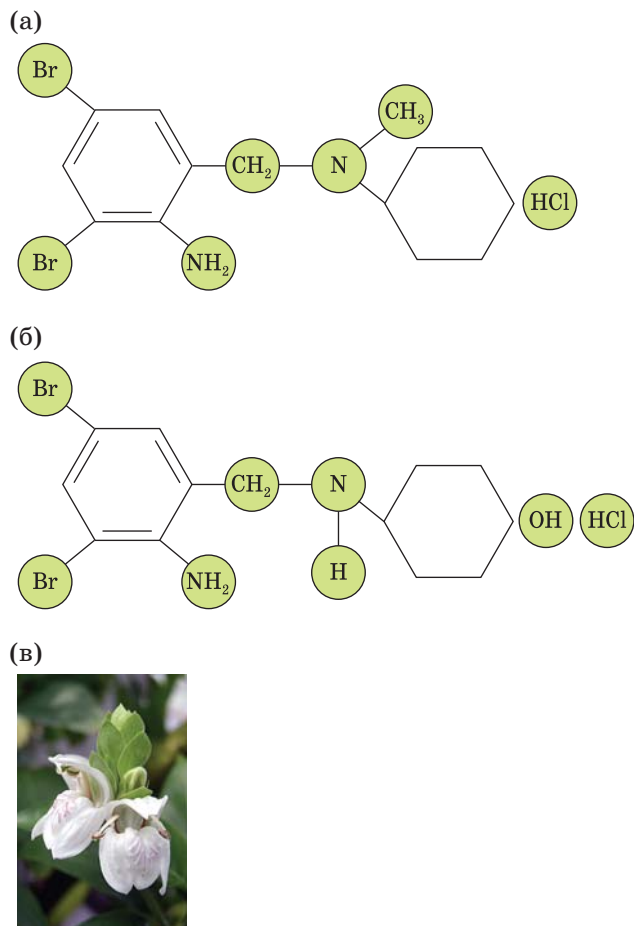
Тем более странно, что частота госпитализаций и смертность больных ХОБЛ прямо пропорциональны гиперпродукции вязкого БС. Подтверждением этому служат результаты исследования E. Prescott et al., которые изучали причины смерти больных ХОБЛ. Было установлено, что среди пациентов, предъявляющих жалобы на влажный кашель во время инфекционного обострения, умерло 54% (относительный риск 3,5), тогда как среди больных без жалоб на влажный кашель умерло 28% (относительный риск 0,9) [7]. Полученные данные подчеркивают необходимость применения у пациентов с заболеваниями ДП препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически измененного БС, предотвращающих мукостаз, улучшающих МЦК. Необходимо учитывать, что с облегчением отделения БС устраняется и один из важных факторов обратимой составляющей бронхиальной обструкции при ХОБЛ, а также уменьшается вероятность микробной колонизации ДП.

В 2012 г. было опубликовано испанское руководство по диагностике и лечению ХОБЛ (GesEPOC), в котором описано 4 клинических фенотипа: пациенты без обострений, пациенты с сочетанием ХОБЛ и бронхиальной астмы, пациенты с обострениями и эмфиземой, пациенты с обострениями и ХБ. Фармакологическое лечение базируется на использовании бронхолитиков в дополнение к другим препаратам в зависимости от клинического фенотипа и тяжести заболевания. В этом руководстве также впервые был указан МАП (карбоцистеин) как равноценный препарат в программе лечения пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ [8].

Прием МАП рекомендован Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [9]. Но только в пересмотре GOLD 2018 г. было отдано должное МАП, хотя это касалось только ацетилцистеина и карбоцистеина в случаях, когда по каким-то причинам пациентам с ХОБЛ не назначались ингаляционные глюкокортикостероиды [10]. Внесенные изменения были обусловлены появлением новых кокрейновских обзоров по эффективному применению МАП при ХОБЛ [11].

### Клинические эффекты амброксола

В настоящее время известно большое количество лекарственных средств, которые, воздей-



**Рис. 3.** Структурные формулы бромгексина (N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-N-метилциклогексамина гидрохлорид) (а) и амброксола (транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино]циклогексанола гидрохлорид) (б). в – *Adhatoda vasica*.

ствуя на вязкоэластичные свойства и адгезивность БС, облегчают его экспекторацию. Одни препараты, известные на протяжении столетий, нередко причисляются к средствам так называемой народной медицины, другие были синтезированы и стали широко применяться с середины XX века. Препараты, созданные специально для воздействия на БС, очищения ДП от патологического содержимого, называют МАП. Мукоактивные препараты в соответствии с преобладающим механизмом их действия можно классифицировать как отхаркивающие средства (экспекторанты), мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики (таблица) [12].

Деление это в некоторой степени условно, так как и мукокинетик амброксол, и мукорегулятор карбоцистеин обладают возможностью расщеплять межмолекулярные связи мукополисахаридов БС, а муколитик ацетилцистеин – антиадгезивными свойствами. В то же время особенности механизмов действия наиболее ча-



Мукоактивные препараты и механизмы их действия (адаптировано из [12], с дополнениями)

Мукоактивные препараты	Механизм действия
<b>Отхаркивающие средства (экспекторанты)</b>	
Секретомоторные средства	Рефлекторная стимуляция секреции жидкой части БС, усиление активности мерцательного эпителия и перистальтики дыхательных бронхиол
Гипертонический раствор (NaCl, аскорбиновой кислоты)	Стимуляция секреции жидкой части БС, увеличение объема и/или уменьшение вязкости БС
Гвайфенезин	Стимуляция секреции жидкой части БС и уменьшение его вязкости, адгезивности
<b>Мукорегуляторы</b>	
Карбоцистеин, лизиновая соль карбоцистеина	Стимуляция метаболизма клеток, продуцирующих БС, антиоксидантное и противовоспалительное действие, нормализация реологических свойств продуцируемого БС
Антихолинергические средства	Уменьшение объема секретируемого БС
Глюкокортикостероиды	Уменьшение воспаления ДП и секреции фукомуцинов
Антибиотики (макролиды)	Уменьшение воспаления ДП и секреции фукомуцинов
<b>Муколитики</b>	
N -ацетилцистеин	Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС с оказанием прямого муколитического, а также антиоксидантного и противовоспалительного действия
Эрдостеин	Разрушение дисульфидных мостиков мукополисахаридов БС с оказанием прямого муколитического, а также антиоксидантного, противовоспалительного и антибактериального действия
Дорназа альфа	Гидролиз ДНК в БС, уменьшение вязкости БС
Ферменты (трипсин и др.)	Разрушение пептидных связей в молекуле муцинов БС
<b>Мукокинетики</b>	
Амброксол	Стимуляция секреции сурфактанта и подавление нейрональных натриевых каналов, уменьшение вязкости и адгезивности БС
Бронхолитики ( $\beta_2$ -агонисты)	Облегчение экспекторации за счет увеличения объемной скорости выдоха, стимуляция активности мерцательного эпителия
Сурфактант	Уменьшение адгезии БС к слизистой оболочке

сто и успешно применяемых МАП – амброксола, ацетилцистеина и карбоцистеина – требуют внимания врачей для правильного выбора препарата в каждом конкретном случае. Так, пациентам с хорошо выраженным кашлевым рефлексом можно рекомендовать назначение муколитиков. В то же время БС с резко сниженными вязкостью и эластичностью вызывает затруднения экспекторации у больных со сниженным кашлевым рефлексом, нередко приводя к “затоплению легких”. Эта ситуация особенно актуальна для ослабленных больных, лиц пожилого и старческого возраста, маленьких детей, пациентов, перенесших травмы грудной клетки, при сухом плеврите и др. В этих случаях корректно будет использовать мукокинетик амброксол, улучшающий МЦК и не требующий особенных усилий для экспекторации мокроты.

Амброксол (Лазолван) появился на фармацевтическом рынке в 1973 г. Препарат представляет собой активный метаболит бромгексина, синтетического производного алкалоида вазицина (*Adhatoda vasica*), обладающий преимущественно мукокинетическим эффектом

(рис. 3). Он оказывает действие, аналогичное бромгексину, однако превосходит последний по скорости наступления клинического эффекта. Собственно, бромгексин является своего рода пропрепаратом, основное действие которого обусловлено именно амброксолом. В двойном слепом исследовании 30 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в случайном порядке были распределены в две группы: в одной группе назначали 36 мг/сут бромгексина, а в другой – 45 мг/сут амброксола в течение 4 нед. В группе амброксола по сравнению с группой бромгексина у больных отмечалось снижение среднего бронхиального сопротивления на 25% и увеличение форсированной жизненной емкости легких на 14%. У пациентов с легкой артериальной гипоксемией наблюдалось повышение парциального давления кислорода в артериальной крови [13].

Как указано выше, амброксол в первую очередь обладает мукокинетическим эффектом, непосредственно оказывая стимулирующее действие на реснички мерцательного эпителия и тем самым восстанавливая МЦК. Препарат потен-





цирует мукокинетический эффект и стимулирует образование БС пониженной вязкости за счет изменения химизма мукополисахаридов и разрушения полимеров БС, а также заметного уменьшения его адгезивности. Мукокинетический эффект амброксола во многом обусловлен увеличением синтеза и уменьшением распада сурфактанта под его влиянием [14].

Сурфактант – поверхностно-активное вещество, которое: 1) препятствует спадению 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 МЦК; 3) обладает бактерицидной активностью против грамположительных микроорганизмов и стимулирует функцию макрофагов легких по перевариванию бактерий; 4) участвует в регуляции микроциркуляции в легких и проницаемости стенок альвеол, препятствует развитию отека легких. Располагаясь на границе между слоями золь и гель БС, сурфактант способствует поддержанию его двуслойности [15]. Это улучшает реологические свойства БС, снижая его вязкость и адгезивность. Разжижение БС происходит без риска “затопления легких”.

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

Исходя из этих положений, становится ясным, что применение амброксола потенциально полезно при лечении больных ХОБЛ, бронхиальной астмой, постоянно получающих ингаляционную терапию, в том числе длительную оксигенотерапию. У больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, в том числе специализирующихся на лечении неврологических больных, на фоне ингаляций или инстилляций амброксола в ДП отмечается интенсивное и равномерное отделение мокроты в течение суток [16].

Сурфактант начинает вырабатываться на 20–24-й неделе эмбрионального развития плода, полностью система сурфактанта созревает к

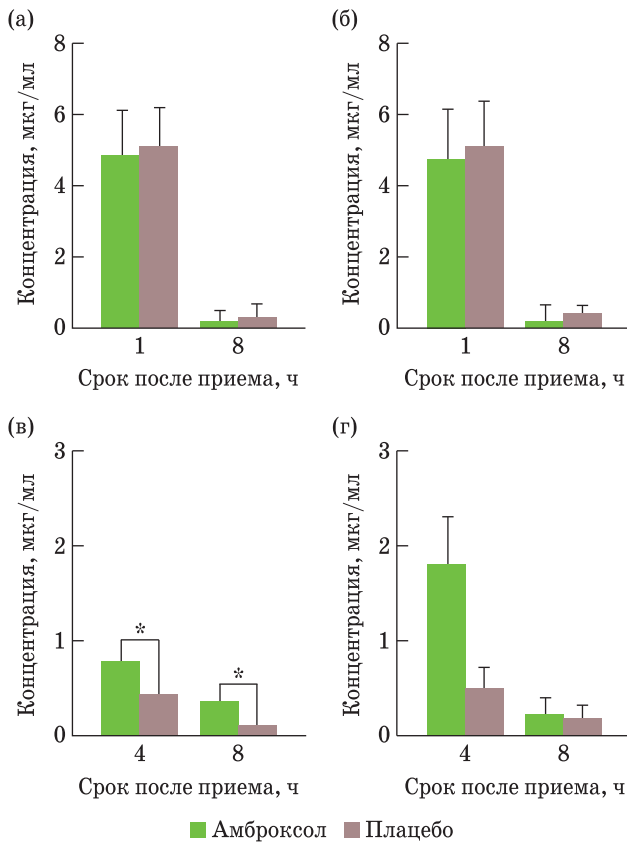
35–36-й неделе внутриутробного развития, и интенсивный выброс его происходит в момент родов. В ряде клинических исследований установлено, что только для двух препаратов доказана способность ускорять созревание легочной ткани плода при угрозе преждевременных родов – это глюкокортикостероиды и амброксол, причем их эффективность вполне сопоставима. Указанные препараты снижают частоту дистресс-синдрома новорожденных в 2–3 раза, но амброксол при этом несравненно более безопасен, чем глюкокортикостероиды. Следует отметить, что при рождении ребенка с дистресс-синдромом новорожденного амброксол можно назначать непосредственно ребенку с первых часов жизни или кормящей матери (амброксол проникает в плаценту и в материнское молоко) [17].

Амброксол обладает не только антиоксидантным и противовоспалительным, но и местно-аналгезирующим и опосредованным противовирусным эффектами. Так, в метаанализе, включавшем 5 контролируемых исследований (1772 пациента), была продемонстрирована эффективность пастилок амброксола при фарингите. Наблюдалось достоверное уменьшение боли в горле при применении 20 мг амброксола в сравнении с плацебо. Аналогичный эффект был отмечен при использовании сиропов от кашля с амброксолом [18, 19].

Ферментная антиоксидантная активность амброксола выявлена в многочисленных экспериментах *in vitro* и *in vivo* на животных моделях. Препарат снижает процессы инактивации и деструкции  $\alpha_1$ -антитрипсина, вызванные выделением пероксинитрита (ONOO<sup>-</sup>) 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, защищающих ткани легкого от повреждения [20].

Следует отметить, что у амброксола проявляется и отчетливое иммуномодулирующее действие. Ряд авторов отмечают, что амброксол и кларитромицин в комбинации с ингибиторами нейраминидаз и протеаз могут использоваться в качестве терапии против вирусов гриппа [21].

Это подтверждается тем, что амброксол повышает уровень эндогенных ингибиторов протеаз в БС, выстилающем ДП, в ранней фазе вирусной инфекции, а также значительно снижает размножение вирусов гриппа, стимулируя выработку сурфактанта, ингибиторов протеаз, IgA и IgG,



**Рис. 4.** Средние уровни амоксициллина при сочетании с амброксолом или плацебо в сыворотке (а, б) и в БС (в, г) на 1-й (а, в) и 7-й (б, г) дни. \*  $p < 0,01$ . (По [32].)

усиливая выраженность клеточного иммунного ответа [22–24].

Кроме того, препарат способен угнетать продукцию медиаторов воспаления интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  мононуклеарными клетками, стимулировать активность макрофагов. Предполагают, что ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов способно уменьшить повреждение легких. В опытах *in vitro* показано ингибирующее действие амброксола на хемотаксис нейтрофилов [25].

То, что каждое обострение ХОБЛ прогностически неблагоприятно для дальнейшего течения заболевания и/или жизни пациента, является аксиомой. Поэтому очень важна правильная тактика ведения больного во время обострения. Учитывая тот факт, что “наиболее частыми причинами обострения являются вирусные инфекции верхних ДП и инфекция трахеобронхиального дерева” (GOLD), представляется важным проведение антибактериальной терапии.

Однако этиотропная терапия далеко не всегда оказывает быстрый эффект. Антибиотики существенно повышают вязкость БС вследствие лизиса микробных тел, лейкоцитов и вы-

свобождения ДНК. В свою очередь, чрезмерная вязкость БС затрудняет проникновение в него антибиотиков. Таким образом, можно предположить, что назначение МАП одновременно с антибиотиками повысит эффективность последних. Впервые данные о том, что амброксол повышает концентрацию антибиотиков в БС и паренхиме легких, были получены J.C. Wiemeyer в экспериментальных условиях (на крысах) [26]. Добавление амброксола к антибактериальной терапии коррелировало с увеличением на 23,4% средней концентрации ампициллина в легких, на 27,0% концентрации эритромицина и амоксициллина ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты были подтверждены для  $\beta$ -лактамных антибиотиков, макролидов и тетрациклина [27–31].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном N. Principi et al., 120 детей с острыми инфекциями нижних ДП, получавших антибиотики в течение 10 дней, были разделены на две группы, в одной из которых дополнительно назначали амброксол (1,5–2,0 мг/кг массы тела), а в другой – плацебо [28]. Все дети выздоровели, однако в группе амброксола клинико-рентгенологические данные нормализовались значительно раньше, чем в группе плацебо.

Еще в одном исследовании также было подтверждено, что амброксол приводит к увеличению скорости пассивной диффузии антибиотиков из плазмы крови в легочную ткань без изменений концентраций антибиотиков в плазме крови [31].

В исследовании F. Franchini et al. 60 больных ХОБЛ были разделены на три группы, в которых назначали амоксициллин, эритромицин или цефуроксим [32]. В дополнение к этим препаратам двойным слепым методом назначали амброксол (30 мг) или плацебо в течение 7 дней. Анализировали уровни антибиотиков в сыворотке и БС на 1-й и 7-й дни лечения, а также через 1 и 8 ч после приема и через 4 и 8 ч соответственно. Полученные результаты представлены на рис. 4 и 5.

В последние годы большое внимание уделяется развитию так называемых биопленок: микроорганизмы создают своеобразные “укрытия”, защищающие их от внешних воздействий и позволяющие длительно колонизировать слизистые. В ряде работ подтверждена роль биопленок в патогенезе ХОБЛ и ее обострений [33].

При ХОБЛ образование биопленок происходит на поверхности слизистой оболочки респираторного тракта. Как указано выше, у больных ХОБЛ бронхиальное дерево хронически колонизировано многими бактериями, основными представителями которых являются *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [3]. В настоящее время понятно, что образование

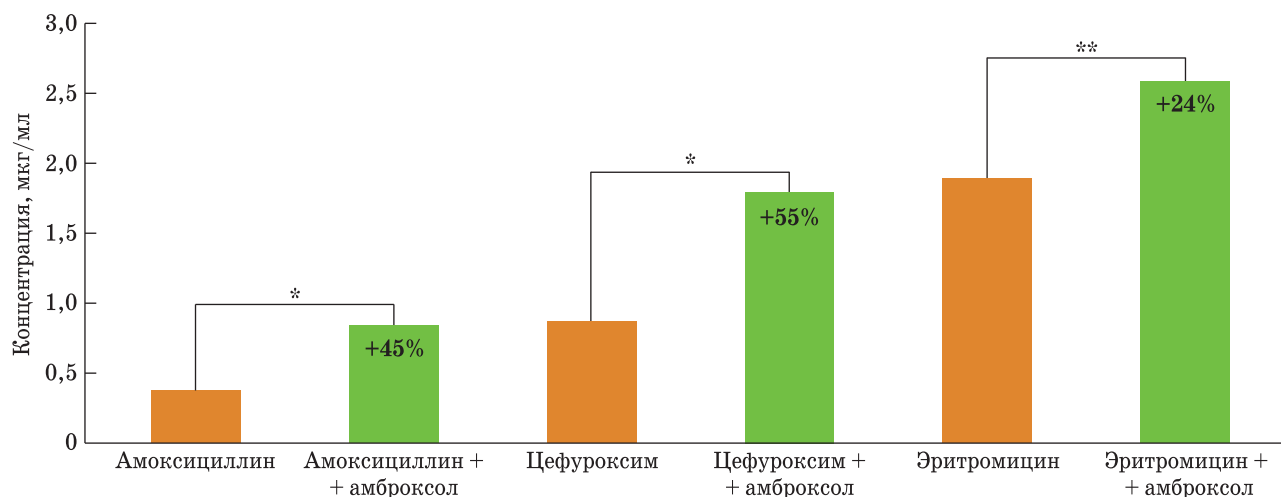


Рис. 5. Концентрация антибиотиков в БС через 7 дней лечения. \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ . (По [32].)

био пленки возможно при условии повреждения эпителия и нарушения МЦК, обусловленных воздействием курения, раздражающих частиц, загрязненного воздуха или хроническим воспалительным процессом [34].

Влияние амброксола на био пленки может быть опосредовано несколькими механизмами: непосредственным воздействием препарата на био пленку; повышением концентрации антибактериальных препаратов в среде; улучшением МЦК, антиоксидантным и противовоспалительным эффектами амброксола [33].

Таким образом, можно определить основные свойства амброксола [35]:

- стимулирует выработку сурфактанта;
- стимулирует продукцию жидкого секрета подслизистыми железами;
- улучшает мукоцилиарный транспорт;
- вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов;
- повышает концентрацию антибиотиков ( $\beta$ -лактамов, макролидов) в БС;
- снижает бронхиальную гиперреактивность;
- обладает антиоксидантными свойствами;
- обладает противовоспалительными свойствами;
- снижает продукцию эластазы;
- нарушает структуру био пленок;
- обладает антифибротическим действием.

Однако ключевым свойством препарата, назначаемого больному ХОБЛ, должно быть предупреждение развития обострений.

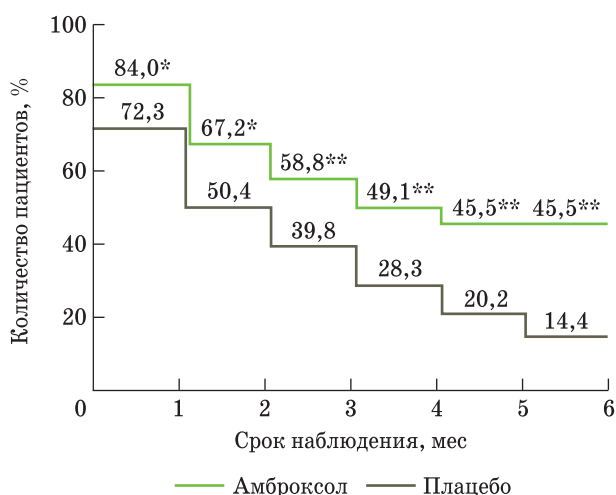
В недавно опубликованном кокрейновском обзоре P. Poole et al. провели метаанализ 34 исследований эффективности мукоактивной терапии у больных ХОБЛ в плане профилактики развития обострений ( $n = 9367$ ) [11]. В результате было установлено уменьшение частоты обострений в сравнении с плацебо на 0,36/пациент/год

(т.е. 1 обострение каждые 3 года) и уменьшение количества дней временной нетрудоспособности до 0,43/пациент/мес. Это сопровождалось снижением числа госпитализаций (относительный риск 0,68) и улучшением качества жизни по SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire – респираторный опросник клиники святого Георгия) – 2,64 балла. Для достижения такого эффекта необходим длительный прием МАП (не менее 8–10 мес).

Возможность МАП уменьшать частоту обострений на 25% продемонстрирована в ряде двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, включавших большое количество пациентов: для ацетилцистеина – в BRONCUS (2005 г.), а для карбоцистеина – в PEACE Study (2008 г.) [36, 37].

Следует отметить, что за прошедшие десятилетия было проведено большое количество исследований, посвященных эффективности амброксола как препарата, способствующего снижению частоты обострений ХОБЛ. Правда, большая часть этих исследований были выполнены еще до всеобщего внедрения в практику доклинических и клинических исследований.

Так, например, в 1987 г. было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое рандомизированное исследование по определению эффективности применения амброксола для профилактики обострений у пациентов с ХБ [38]. Исследование проводилось в 13 центрах (в 8 университетах и 5 пульмонологических подразделениях больниц, находящихся на территории Италии) на протяжении 6 мес и включало 240 пациентов (лица обоего пола, разного возраста, курящие, некурящие и бывшие курильщики, с сопутствующей терапией и без нее). Пациенты были рандомизированы в две



**Рис. 6.** Количество пациентов без обострений в течение 6 мес лечения. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с группой плацебо. (По [38].)

группы: 1-я группа получала пролонгированные капсулы амброксола 75 мг/сут, 2-я группа – плацебо. Через 6 мес лечения в группе амброксола не было обострений у 45,5% больных, в то время как в группе плацебо – только у 14,4% (рис. 6).

В исследовании AMETHIST наилучший эффект отмечался у больных с более выраженными симптомами и более частыми обострениями ХОБЛ ( $n = 45$ ) [39]. Оказалось, что в этой когорте терапия амброксом привела к достоверному снижению числа обострений (доля пациентов без обострений к концу 1 года терапии в группах амброксола и плацебо составила 63 и 38% соответственно;  $p = 0,038$ ). Результаты исследования подтвердили, что благоприятного эффекта от МАП следует ожидать у больных ХОБЛ с “бронхитическим” фенотипом – с кашлем и затрудненным откашливанием мокроты.

### Фармакологические характеристики амброксола

После приема внутрь амброксол практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 0,5–3 ч. Препарат не кумулируется в организме. Связывание с белками плазмы составляет примерно 90%. После приема внутрь и парентерального введения амброксол быстро распределяется в тканях организма, наиболее высокая концентрация определяется в легких. Метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием фармакологически неактивных метаболитов – дибромантраниловой кислоты и глюкуроновой конъюгаты.

Период полувыведения препарата составляет 7–12 ч. Препарат проникает через плацен-

тарный барьер, выделяется с грудным молоком. В виде водорастворимых метаболитов на 90% экскретируется с мочой, в неизменном виде выводится лишь 5%. Период полувыведения увеличивается при тяжелой почечной недостаточности, но не изменяется при нарушении функции печени.

Амброксол одинаково эффективен и *in vivo*, и *in vitro*, что позволяет назначать его и внутрь, и парентерально, и в ингаляциях [16]. Этому способствует и большое разнообразие лекарственных форм: таблетки, сиропы, растворы (для приема внутрь и ингаляций), капсулы ретард, ампулы (для внутривенного введения и разведения для ингаляций). Очень удобно наличие капсул ретард, содержащих 75 мг препарата, что позволяет принимать препарат 1 раз в день. Такой режим дозирования особенно удобен для больных ХОБЛ при необходимости длительного многомесячного приема препарата. После первого приема препарата внутрь действие начинается через 24–72 ч. В случае необходимости быстрого разжижения чрезмерно вязкой мокроты одновременно с пероральным приемом препарата необходимо начать его ингаляционное введение.

Амброксол при длительном применении отчетливо демонстрирует свою безопасность. Не было отмечено случаев передозировки. Оценка безопасности препарата базируется на результатах более 100 исследований (более 15 000 пациентов) и данных последующего постмаркетингового мониторинга (4 789 563 пациентов/год) [42].

Нет абсолютных противопоказаний к применению амброксола. Относительными противопоказаниями являются I триместр беременности и грудное вскармливание при рождении нормального доношенного ребенка, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Нежелательные явления встречаются крайне редко, преимущественно это легкие желудочно-кишечные расстройства (диспепсические явления – гастралгии, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту или гиперсаливация), редкие (менее 1%) кожные сыпи, аллергические реакции. В целом амброксол безопасен и хорошо переносится как взрослыми, так и детьми. Амброксол хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами. В частности, это относится к препаратам, используемым в качестве стандартного лечения ХОБЛ и его осложнениях (бронхолитики, глюкокортикостероиды, антибиотики, диуретики, сердечные гликозиды).

### Список литературы

1. Brooks SM. Perspective on the human cough reflex. Cough (London, England) 2011 Nov;7:10.





2. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2002;15(3):253-9.
3. Sethi S, Sethi R, Eschberger K, Lobbins P, Cai X, Grant BJ, Murphy TF. Airway bacterial concentrations and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007 Aug;176(4):356-61.
4. Button B, Boucher RC; University of North Carolina Virtual Lung Group. Role of mechanical stress in regulating airway surface hydration and mucus clearance rates. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2008 Nov;163(1-3):189-201.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2014. Available from: <http://www.goldcopd.org> Accessed 2018 Sep 25.
6. Filleu GF, Beckwith HJ, Reeves JT, Mitchell RS. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *American Journal of Medicine* 1968 Jan;44(1):26-38.
7. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *European Respiratory Journal* 1995 Aug;8(8):1333-8.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, López-Campos JL, Soriano JB, Ancochea J; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Archivos de Bronconeumología* 2012 Jul;48(7):247-57.
9. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. МКБ 10: J44. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года). Доступно по: <http://spulmo.ru> Ссылка активна на 25.09.2018.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2018 report). Available from: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) Accessed 2018 Sep 25.
11. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Jul;(7):CD001287.
12. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review* 2010 Jun;19(116):127-33.
13. Wiessmann KJ, Niemeyer K. Clinical results in the treatment of chronic obstructive bronchitis with ambroxol in comparison with bromhexine (author's translation). *Arzneimittel-Forschung* 1978;28(5a):918-21.
14. Girod S, Galabert C, Pierrot D, Boissonnade MM, Zahm JM, Baszkin A, Puchelle E. Role of phospholipid lining on respiratory mucus clearance by cough. *Journal of Applied Physiology* (1985) 1991 Dec;71(6):2262-6.
15. Morgenroth K, Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchial mucosa. *Respiration* 1985;47(3):225-31.
16. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Мукоактивные препараты. В кн.: Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей. Под общ. ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра; 2013: 103-17.
17. Kimya Y, Küçükkömürcü S, Ozan H, Uncu G. Antenatal ambroxol usage in the prevention of infant respiratory distress syndrome. Beneficial and adverse effects. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 1995;22(3):204-11.
18. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Family Practice* 2014 Mar;15:15-45.
19. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2008 Aug;4(8):1119-29.
20. Uchide N, Toyoda H. Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. *Molecules (Basel, Switzerland)* 2011 Feb;16(3):2032-52.
21. Kido H, Okumura Y, Yamada H, Le TQ, Yano M. Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. *Current Pharmaceutical Design* 2007;13(4):405-14.
22. Wang Y, Griffiths WJ, Curstedt T, Johansson J. Porcine pulmonary surfactant preparations contain the antibacterial peptide prophenin and a C-terminal 18-residue fragment thereof. *FEBS Letters* 1999 Oct;460(2):257-62.
23. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, Ide M, Yano M, Okumura Y, Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *European Respiratory Journal* 2002 May;19(5):952-8.
24. Aihara M, Dobashi K, Akiyama M, Naruse I, Nakazawa T, Mori M. Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL-10 in human alveolar macrophages. *Respiration* 2000;67(6):662-71.
25. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *European Journal of Medical Research* 2008 Dec;13(12):557-62.
26. Wiemeyer JC. Influence of ambroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics. *Arzneimittel-Forschung* 1981;31(6):974-6.
27. Matsumae A, Toyoda S. Blood and lung levels of antibiotics after administration of a secretolytic substance NA 872 (ambroxol hydrochloride). *Chemotherapy* 1993;31:202-6.
28. Principi N, Zavattini G, Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1986;6(5):369-72.
29. Perez-Neria J, Garcia Rubi E. Ambroxol-amoxiciline fixed combination vs. amoxiciline in acute infectious respiratory conditions – comparative study of antibiotic levels in bronchial mucus and blood. *Compendium de Investigaciones Clinicas Latinoamericanas* 1992;12(1):5-10.
30. Bonnetty P. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections. *Investigación Médica Internacional* 1993;20(2):99-103.
31. Spátola J, Poderoso JJ, Wiemeyer JC, Fernández M, Guerreiro RB, Corazza C. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. *Arzneimittel-Forschung* 1987 Aug;37(8):965-6.
32. Frascini F, Scaglione F, Scarpazza G, Marchi F, Calzavara M. Effects of a mucolytic agent on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory disease. *Current Therapeutic Research* 1988;43(4):734-42.
33. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Соколов Е.И. Новые возможности применения амброксола в пульмонологии: влияние на биопленки. *Consilium Medicum. Болезни органов дыхания* 2014;1:27-32.
34. Eldika N, Sethi S. Role of nontypeable Haemophilus influenzae in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006 Mar;12(2):118-24.
35. Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2011;4:118-24.
36. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CP, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I, Ardia A. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Apr-May;365(9470):1552-60.
37. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ, Wang C, Chen BY, Shi Y, Liu CT, Chen P, Li Q, Wang ZS, Huang YJ, Luo ZY, Chen FP, Yuan JZ,



- Yuan BT, Qian HP, Zhi RC, Zhong NS. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008 Jun;371(9629):2013-8.
38. Olivieri D, Zavattini G, Tomasini G, Daniotti S, Bonsignore G, Ferrara G, Carnimeo N, Chianese R, Catena E, Marcatili S, Del Donno M, Grassi C, Pozzi E, Grassi V, Tantucci C, Lucchesi M, Schmid G, Marchioni C, Penitenti S, Mistretta A, Crimi N, Casali L, Cabiddu R, Donner C, Patessio A, Massei V, Sanguinetti CM, Orlandi O, Bruna S, Serra C, Giacomelli A. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration* 1987;51(Suppl 1):42-51.
39. Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2004;17(1):27-34.
40. Jullian S, Jaskiewicz L, Pfannkuche HJ, Parker J, Lalande-Luesink I, Lewis DJ, Close P. Aggregate analysis of regulatory authority assessors' comments to improve the quality of periodic safety update reports. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2015 Sep;24(9):971-9.

## ***Ambroxol for the Treatment of Chronic Bronchopulmonary Diseases***

**I.L. Klyachkina and A.I. Sinopalnikov**

Chronic inflammatory diseases of the lower respiratory tract, such as chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, etc., are characterized by dysfunction of mucociliary clearance with subsequent wet cough. Pathogenesis of these changes is of multifactorial nature and includes both decrease in activity of ciliary epithelium and increase in viscosity of bronchial secretion, impaired surfactant production, and bronchoobstructive syndrome. The article demonstrates pleiotropic effect of ambroxol and discusses optimal clinical use of the drug.

**Key words:** mucoactive therapy, mucociliary clearance, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, ambroxol.