

Рациональная муколитическая терапия амброксомом: спорное и бесспорное

С.Л. Бабак[✉], М.В. Горбунова, А.Г. Малявин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Многолетний опыт применения амброксола основан на его возможности регулировать базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Основным показанием для амброксола является муколитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией и нарушением транспорта слизи. Амброксол обладает рядом следующих свойств: высокая секретолитическая активность (способствует клиренсу слизи, облегчает отхаркивание мокроты, уменьшает продуктивный кашель); противовоспалительная и антиоксидантная активность; локальный обезболивающий (анестетический) эффект посредством блокады натриевых каналов клеточных мембран. Эффект анестезии слизистых оболочек относят к новому фармакологическому действию амброксола, полезному в терапии острых инфекций дыхательных путей. Эффективность и безопасность применения амброксола в клинической практике подтверждена полувековым опытом его назначения. Целью настоящей публикации явилась актуальная оценка спорных и бесспорных химических, фармакологических, клинических данных о свойствах амброксола в концепции современной «восстановительной муколитической терапии», способной улучшить терапию и прогноз пациентов, имеющих гиперсекрецию трахеобронхиального секрета, нарушения мукоцилиарного клиренса и непродуктивный кашель.

Ключевые слова: амброксол, мукоцилиарный клиренс, трахеобронхиальный секрет, секретолитическая активность, мукокинетическая активность, муколитическая терапия, непродуктивный кашель

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Рациональная муколитическая терапия амброксомом: спорное и бесспорное. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):623–628. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202405

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Rational mucolytic therapy with ambroxol: controversial and indisputable. A review

Sergey L. Babak[✉], Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Many years of experience in the use of ambroxol is based on its ability to regulate the basic mechanisms of physiological production and transport of bronchial mucus. The main indication for ambroxol is the mucolytic therapy of acute and chronic bronchopulmonary diseases associated with hypersecretion and impaired mucus transport. Ambroxol has a number of the following properties: high secretolytic activity (promotes mucus clearance, facilitates expectoration of sputum, reduces productive cough); anti-inflammatory and antioxidant activity; local analgesic (anesthetic) effect through the blockade of sodium channels of cell membranes. The effect of anesthesia of the mucous membranes is attributed to the new pharmacological action of ambroxol, useful in the treatment of acute respiratory tract infections. The efficacy and safety of ambroxol in clinical practice has been confirmed by half a century of experience in its administration. The purpose of this publication was an up-to-date assessment of the controversial and indisputable chemical, pharmacological, clinical data on the properties of ambroxol in the concept of modern “recovery mucolytic therapy” that can improve the therapy and prognosis of patients with tracheobronchial secretion hypersecretion, impaired mucociliary clearance and unproductive cough.

Keywords: ambroxol, mucociliary clearance, tracheobronchial secretion, secretolytic activity, mucokinetic activity, mucolytic therapy, nonproductive cough

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Malyavin AG. Rational mucolytic therapy with ambroxol: controversial and indisputable. A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):623–628. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202405

Введение

Кашель с мокротой (продуктивный кашель) является важным клиническим симптомом тяжести острого или хронического легочного заболевания и аргументом за назначение муколитических и мукоактивных препаратов.

Основной эффект муколитических препаратов состоит в их воздействии на вязкость секрета, его объем и характер мобилизации из крупных и мелких бронхов [1].

В настоящей публикации мы постарались рассмотреть спорные и бесспорные аспекты клинического приме-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Горбунова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mgorb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

[✉]**Sergey L. Babak** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Marina V. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mgorb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Andrey G. Malyavin – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

нения амброксола – уникального восьмого метаболита бромгексина, который обладает выраженным влиянием на мукоцилиарный клиренс (МЦК) и сурфактант. В настоящее время амброксол возможно рассматривать как «лекарственный мультитул» – препарат, сочетающий в себе множественные механизмы действия при острых респираторных заболеваниях с гиперсекрецией (например, острый бронхит – ОБ) [2], при обострениях хронического бронхита [3] и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4], у пациентов с муковисцидозом [5], при терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [6], у больных бронхиальной астмой [7, 8], при антиоксидантной терапии [9], для предупреждения бронхолегочных осложнений после торакальных вмешательств [10], при легочных альвеолярных протеинозах [11]. В экспериментальных исследованиях на животных изучаются возможности применения амброксола для уменьшения неопластического поражения и фиброза легочной ткани [12].

Беспорное: основные свойства амброксола

Химическая формула, клиническая фармакокинетика и метаболизм

Амброксола гидрохлорид (амброксол) представляет собой производное бензиламинов – транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил) амино] циклогексанола гидрохлорид. По своей химической формуле амброксол – активный N-десметил – метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина – вещества, получаемого путем экстракции из растения *Adhatoda vasica* (ада-тода сосудистая), которое в последние 900 лет известно в аюрведической медицине арабских и европейских стран как противовоспалительное, обезболивающее, отхаркивающее, диуретическое, противоастматическое и abortивное средство, обладающее к тому же антисептическими, инсектицидными, успокоительными и противовоспалительными свойствами. Амброксол отличается от бромгексина отсутствием метильной группы и наличием гидроксильной группы в пара-транспозиции циклогексильного кольца (рис. 1) [13].

Фармакокинетика амброксола хорошо понимаема: после его внутривенной инфузии общий плазматический клиренс составит 660 мл/мин, в то время как почечный клиренс (53 мл/мин) не превысит 8% [14]. Объемное распределение амброксола высокое (около 560 л, с более чем 17-кратным накоплением в легких по сравнению с плазмой крови), поэтому период его полувыведения длительный (10 ч). Абсолютная биодоступность после перорального приема составляет 79%, а устойчивый дозозависимый эффект имеется в диапазоне от 30 до 500 мг для таблетированных форм. Абсорбция (поглощение) быстрое: T_{max} – 1,6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90% [15].

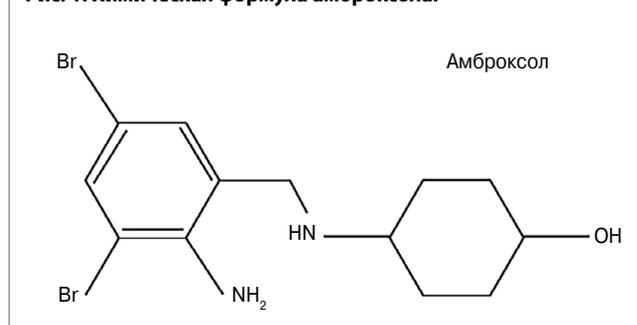
Амброксол выводится из организма посредством биотрансформации, в которой фаза-1 представлена метаболитами 3,5-дибромантраниловой кислоты. Фаза-2 представлена разнообразными глюкуронамидами. Установлено, что именно цитохром P4503A4 ответствен за «оксидативный метаболизм» амброксола. Тем не менее никаких существенных лекарственных взаимодействий (лекарство-лекарство) у амброксола не установлено [16].

В настоящее время существует многообразие лекарственных форм амброксола: внутривенные и внутримышечные растворы, сиропы, гранулы, таблетки, капсулы, суппозитории и медленно высвобождающиеся оральные формы [13].

Мукокинетический дозозависимый эффект

В исследованиях на лабораторных животных (морские свинки) амброксол достоверно и дозозависимо повышал бронхиальную секрецию [17]. Он достоверно увеличивал

Рис. 1. Химическая формула амброксола.



объем жидкости в респираторном тракте анестезированных кроликов в течение 9 ч [18]. При интратрахеальном введении (хорьки и собаки) амброксол дозозависимо повышал секрецию гликопротеинов в муцинах. Установлено, что рациональным следует признать ингаляционную доставку амброксола для его прямого интратрахеального действия (небулайзерная терапия) [19].

Стимуляция мукоцилиарной активности

В исследованиях бронхолегочных препаратов у лабораторных животных (крысы, хомячки, кошки) амброксол значительно усиливал мукоцилиарную активность. Под действием амброксола установлено выраженное усиление частоты цилиарных сокращений в клетках трахеи морских свинок [20]. При действии амброксола *in situ* установлен дозозависимый эффект усиления клиренса трахеобронхиальной слизи, что объективно свидетельствует о высокой мукоцилиарной активности, особенно при интрабронхиальном введении [21].

Стимуляция синтеза легочного сурфактанта

В отличие от других мукоактивных средств амброксол способен активировать легочный сурфактант – поверхностно-активное вещество, способное блокировать прилипание слизи к стенкам бронхиального дерева и усиливать механизмы защиты от вирусов (например, гриппа А). Амброксол является единственным муколитиком, способным активно воздействовать на продукцию сурфактанта альвеолоцитами II типа и клетками Клара [22]. У лабораторных животных, леченных амброксолом в дозе 200 мг/кг в сутки перорально, установлено увеличение числа включений (инкорпораций) 3H-пальмитиновой кислоты в альвеолярную ткань, что достоверно усиливало синтез легочного сурфактанта [23]. Усиление синтеза сурфактанта при назначении амброксола исследовалось на модели вызванного ОРДС взрослых минипигов (маленьких свинок) при аспирации ими соляной кислоты (HCl). Амброксол способствовал выживанию всех леченых особей, в то время как в контрольной группе все животные погибли в течение 12 ч. Авторами сделан объективный вывод, что регуляция уровня сурфактанта альвеолоцитами II типа под действием амброксола является главным защитным механизмом, способным противодействовать вирусной инфекции и ОРДС, особенно при ингаляционном пути доставки препарата [24].

Антиоксидантная и противовоспалительная активность

Способность амброксола поглощать свободные радикалы изучена и документирована. Установлено действие амброксола по защите легочной системы от оксидативного стресса и свободных радикалов, образующихся при вдыхании табачного дыма, ингаляции токсических веществ, а также активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [25].

Противовоспалительные свойства амброксола исследованы при оценке оксидативной и протеолитической гистотоксической активности нейтрофилов. Доказано, что амброксол способен:

- 1) подавлять продукцию супероксид аниона и хлорноватистой кислоты (НОСl);
- 2) сдерживать экзоцитоз эластазы и первичных миелопероксидаз позитивных гранул;
- 3) нарушать продукцию НОСl путем уменьшения доступа к миелопероксидазе;
- 4) непосредственно поглощать НОСl и защищать α -1-антитрипсин от нейтрофильно индуцированной инактивации;
- 5) восстанавливать мощность антипротеазных комплексов;
- 6) инактивировать эластазы [26].

Более того, амброксол снижает уровень гистамина и уменьшает высвобождение моноцитами легких, кожи, кишечника «фактора роста тучных клеток», ответственного за развитие острой фазы гиперчувствительности немедленного типа с последующим сокращением гладких мышц, вазодилатацией и усилением сосудистой проницаемости. Установлено, что амброксол уменьшает бронхиальную констрикцию путем подавления выброса гистамина и лейкотриенов [27].

В острой модели вирусного повреждения легких (ОРДС) у лабораторных животных амброксол уменьшал индуцированное липополисахаридами легочное кровотечение, отек, экссудацию и нейтрофильную инфильтрацию. При терапии амброксолом достоверно уменьшались фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста β 1 в бронхоальвеолярном лаваже, что свидетельствовало о его защитном эффекте в отношении легочной ткани [28]. При гриппозной инфекции лабораторных животных (мыши) амброксол эффективно подавлял мультиплицирование вируса А в жидких средах дыхательных путей, что достоверно повышало выживаемость. Таким образом, амброксол обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, обусловленными подавлением выброса гистамина и уменьшением синтеза лейкотриенов, что обеспечивает защитную функцию при ОРДС или вирусной инфекции дыхательных путей [29].

Местный обезболивающий (анестезирующий) эффект

Интересно, что местное анестезирующее свойство амброксола впервые описано еще в 1977 г. Однако его основной молекулярный механизм действия оставался мало понятен. В настоящее время имеются неопровержимые доказательства того, что амброксол ингибирует нейронный вольтаж-зависимый натриевый канал (Na⁺), почему и имеет выраженное локальное анестезирующее действие. Доказано, что именно ингибирование Na⁺ подавляет ирритативный кашель и болевой компонент (першение в горле) при острых респираторных вирусных инфекциях дыхательных путей [30].

Дискуссия: клиническое применение муколитиков

Достаточно очевидно, что любое применение лекарственного средства в широкой клинической практике должно основываться на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), охватывающих репрезентативную выборку пациентов (≥ 3 тыс. человек), формирующую правило с высоким уровнем убедительности рекомендаций (от А – высокий до D – низкий) и высоким уровнем достоверности доказательств (от 1 – высокий до 5 – низкий). В противном случае возможность «врачебной ошибки», нежелательных и побочных эффектов лекарства высока, а эффективность алгоритмов терапии становится

весьма спекулятивной [31]. Именно такая ситуация сформировалась за последние годы вокруг большинства мукоактивных препаратов. В настоящее время происходит пересмотр большинства РКИ, когда первичными конечными точками становятся:

- 1) влияние препарата на смертность;
- 2) влияние препарата на обострения болезни;
- 3) влияние препарата на состояние здоровья и качество жизни.

Для текущей дискуссии о клиническом применении муколитиков мы обратимся к двум крупным метаанализам Р. Poole и соавт. (2019 г.) и Е. Papadopoulou и соавт. (2023 г.), соответствующим «добросовестной клинической практике» (от англ. Good Clinical Practice) и применимым в реальной клинической практике для терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей у взрослых.

Муколитики в сравнении с плацебо при хроническом бронхите или ХОБЛ (2019 г.) [32]

В метаанализ включены 38 РКИ с общим числом участников 10 377 человек. Исследования длились от 2 мес до 3 лет. Муколитиками являлись: N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин и амброксол, которые принимались не менее 1 раза в день. Первичными точками стали обострения и количество дней нетрудоспособности [32].

Влияние на обострение заболевания

Отношение шансов (ОШ) отсутствия обострений за весь период исследования при лечении муколитиками в двойных слепых исследованиях оказалось выше по сравнению с плацебо (ОШ Пето 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,53–1,88; $p < 0,001$; число участников – 6460; исследований – 26; $I^2 = 62\%$; доказательства умеренной степени достоверности). Число пациентов, необходимое для лечения с благоприятным исходом (number needed to treat for an additional beneficial outcome), составило 8 (95% ДИ 7–10). Другими словами, с хорошей степенью достоверности муколитики на 69% уменьшают вероятность обострения заболевания у 8 из 10 изученных пациентов [32].

Обострения у пациентов, использующих ингаляционные глюкокортикостероиды

Группировка исследований в зависимости от того, использовались или запрещались (или неясно) ингаляционные глюкокортикостероиды, не выявила, что это является важным модификатором эффекта. Тест на различия в подгруппах являлся отрицательным ($\text{Chi}^2 = 1,64$, $\text{df} = 2$; $p = 0,44$). Другими словами, положительные эффекты муколитической терапии не зависят от использования пациентами терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [32].

Количество дней нетрудоспособности на 1 пациента в месяц

Проведенный метаанализ установил значительное снижение количества дней нетрудоспособности (больничные дни) на 0,43 дня при использовании муколитической терапии по сравнению с плацебо (95% ДИ -0,56–0,30; 9 исследований; $n = 2259$; доказательность умеренная). Этот результат оказался связан с высоким уровнем гетерогенности ($I^2 = 61\%$). Другими словами, муколитическая терапия оказывает умеренный эффект на продолжительность дней нетрудоспособности в зависимости от лекарственного средства. Наилучшие показатели имелись у ретардных форм амброксола в дозе 90 мг/сут [32].

Влияние на жизненную емкость легких

В 12 исследованиях изучалось влияние муколитиков на изменение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Объединенный эффект выявил преимущество в 50 мл муколи-

тика над плацебо (MD 0,05; 95% ДИ -0,00–-0,10; n=3127; I²=0%), однако ДИ не включает различий между группами. Другими словами, влияние муколитиков на ЖЕЛ не установлено [32].

Влияние на смертность

Одиннадцать исследований представили данные о количестве смертей в группах муколитиков и плацебо, не выявив существенных различий, но ДИ оказался широк (ОШ Пето 0,98; 95% ДИ 0,51–1,87; n=3527; доказательство умеренной степени достоверности). Другими словами, влияние муколитиков на смертность пациентов не установлено [32].

Нежелательные явления

Метаанализ общего числа нежелательных явлений (НЯ) свидетельствует в пользу муколитической терапии, но с некоторой неоднородностью (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74–0,94; I²=46%; n=7264; доказательство умеренной степени достоверности). При использовании модели со случайными эффектами этот результат менее точен, а ДИ не содержит различий (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,69–1,00). Другими словами, муколитическая терапия указанными дозами хорошо переносилась подавляющим числом пациентов [32].

Муколитики при обострениях ХОБЛ: метаанализ (2023 г.) [33]

В данном метаанализе изучались безопасность и эффективность муколитиков в качестве дополнительной терапии обострений у пациентов с ХОБЛ. В метаанализ вошли 24 РКИ с участием 2192 пациентов с ХОБЛ с обострениями. Муколитиками являлись: N-ацетилцистеин, эрдостеин, бромгексин и амброксол, которые принимались не менее 1 раза в день. Первичные точки:

- 1) респираторные симптомы, сообщаемые пациентом, преимущественно оцениваемые с помощью валидизированных опросников;
- 2) успех терапии, определяемый как комплексный показатель общего исхода обострения, оцененный врачом и/или шкалой симптомов, признаков и/или результатов лабораторных исследований [33].

Влияние на респираторные симптомы

Муколитики продемонстрировали потенциальную пользу от их применения при обострениях ХОБЛ. У большинства пациентов после терапии муколитиками наблюдалось отсутствие кашля по сравнению с контрольной группой (относительный риск – ОР 1,93; 95% ДИ 1,15–3,23; I²=29%; n=276; умеренная достоверность). Кроме того, легкость отхождения мокроты после терапии значительно повышалась при использовании муколитиков по сравнению с контролем (ОР 2,94; 95% ДИ 1,68–5,12; I²=0%; n=149; умеренная достоверность). Вязкость мокроты оценивалась невалидизированными шкалами только в 4 исследованиях, 3 из которых показали значительное улучшение в группе муколитиков. Другими словами, муколитическая терапия с хорошей достоверностью и значительно (≈2 раза) устраняла кашель, повышала (≈3 раза) легкость отхождения секрета и восстанавливала вязкость мокроты у пациентов с обострением ХОБЛ [33].

Влияние на успех терапии обострений ХОБЛ

Муколитики значительно повышали успешность терапии обострений ХОБЛ (ОР 1,37; 95% ДИ 1,08–1,73; I²=63%; умеренная достоверность). В двух исследованиях также оценивался неуспех терапии муколитиками (ОР 0,81; 95% ДИ 0,21–3,06; I²=0%; n=287; низкая достоверность). Другими словами, муколитическая терапия с хорошей достоверностью и значительно (≈1,4 раза) повышала успешность терапии обострений у пациентов с ХОБЛ [33].

Влияние на длительность госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ

Терапия муколитиками не приводила к сокращению продолжительности пребывания в стационаре, при этом медиана пребывания варьировала: 6–10,5 дня в группах муколитиков и 5,5–10,2 дня в контрольных группах без межгрупповых различий (MD -1,04; 95% ДИ -4,66–-2,58, I²=76%, n=114; низкая степень достоверности) [33].

Смертность, безопасность и НЯ

Данные о безопасности во всех включенных в метаанализ РКИ являлись скудными. Смертность зарегистрирована в 4 исследованиях и не имела межгрупповых различий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,11–4,90, I²=16%, n=173; очень низкая достоверность). Мониторинг серьезных НЯ проводился в 2 исследованиях (n=109); в них не зафиксировано ни одного НЯ в группе муколитиков, что подтверждает их безопасность (низкая степень достоверности). В 4 исследованиях представлены данные о НЯ, которые трудно анализировать, и они не имели межгрупповых различий (ОР 0,74; 95% ДИ 0,23–2,32, I²=0%, n=272; очень низкая степень достоверности). Другими словами, муколитическая терапия не влияла на смертность больных с обострением ХОБЛ, хорошо переносилась и являлась безопасной у большинства пациентов [33].

Дискуссия: клиническое применение амброксола

В ходе многолетней врачебной практики амброксол признается субстанцией, активно влияющей на базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Он обладает выраженным муколитическим, секретомоторным действием, восстанавливает физиологические механизмы очистки дыхательных путей, способствует предотвращению «прилипания» вязкого секрета, снижает сопротивление дыхательных путей и способствует бронхоальвеолярной аэрации. Благодаря своим уникальным механизмам действия амброксол в состоянии восстановить и улучшить защиту легких от инфекции (естественные защитные силы). Именно амброксол оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действия, которые являются полезными в уравнивании воспалительных реакций, облегчении симптомов кашля и простуды [13].

Амброксол в схемах терапии пациентов с гиперсекрецией слизи

Анализ клинических свойств амброксола показывает необходимость его использования в схемах лекарственной терапии у пациентов с бронхолегочными заболеваниями и гиперсекрецией слизи. Таким образом, очерчивается основная группа пациентов, у которых муколитическая терапия способна уменьшить число обострений заболевания и создать условия для постоянства «бронхиальной гигиены». По нашему мнению, к таковым возможно отнести:

- E 84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями.
- J01 Острый синусит.
- J02 Острый фарингит.
- J04 Острый ларингит и трахеит.
- J04.1 Острый трахеит.
- J18 Пневмония без уточнения возбудителя.
- J20 Острый бронхит.
- J20–J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.
- J22 Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточненная.
- J31 Хронический ринит, назофарингит и фарингит.
- J32 Хронический синусит.
- J37 Хронический ларингит и ларинготрахеит.
- J40 Бронхит, не уточненный как острый или хронический.

- J40-J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей.
- J42 Хронический бронхит неуточненный.
- J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь.
- J45 Астма.
- J47 Бронхоэктатическая болезнь (bronхоэктаз).
- P22 Дыхательное расстройство у новорожденного (дис-тресс).
- R05 Кашель.
- R09.3 Мокрота.
- Z100 КЛАСС XXII Хирургическая практика.

Среднесуточные дозы амброксола и его безопасность в схемах терапии

По нашему мнению, принципиально важно помнить о дозозависимом эффекте амброксола. Даже допуская возможность широкой вариации доз, рациональным следует считать диапазон значений от 1,2 до 6 мг/кг массы тела. Необходимо помнить, что максимальную суточную дозу необходимо разделить на 2–3 приема, связав ее с приемом пищи. От вечернего/ночного приема лекарства следует воздержаться из-за снижения активности реснитчатого эпителия в период сна. Безопасность амброксола хорошо изучена и оценена при терапии более 15 тыс. пациентов в 100 исследованиях, что составило примерно 4 789 563 пациенто-года [34]. К редко встречаемым реакциям на применение амброксола можно отнести кожные высыпания, тошноту и рвоту, боли в животе, диспепсию, анафилактические реакции. Частота встречаемости НЯ не превышала таковую для других мукоактивных препаратов [35]. Другими словами, амброксол является легко дозируемой, высоко безопасной мукоактивной субстанцией, хорошо переносимой взрослыми и детьми.

Рациональные схемы терапии и способы доставки амброксола

По нашему мнению, следует помнить золотое правило: «Способ доставки лекарства так же важен, как и его химическая формула!» Именно поэтому рекомендуется инициировать терапию с ингаляционного пути введения амброксола посредством небулайзера. Преимущества неоспоримы:

- 1) возможность широкого варьирования дозы;
- 2) местные анестезирующие эффекты амброксола (прекращается першение и уменьшается кашель);
- 3) высокая концентрация препарата в трахеобронхиальном дереве.

Кроме того, мелкая дисперсия и высокая респираторная фракция (объема 2–3 мл) обеспечивают проникновение амброксола в мелкие бронхи, где реализуются его прямое муколитическое, секретомоторное, противовоспалительное и антиоксидантное действия. Важно помнить, что «атомизация» раствора в небулайзерной камере вызывает охлаждение аэрозоля, почему для эффективной небулизации раствор амброксола необходимо подогреть до 26–29°C (чтобы не вызывать рефлекторного кашля и бронхоспазма). Длительность небулайзерной терапии амброксолом должна составлять 7–10 дней, хотя ее первые эффекты возможны уже через 1,5–2 ч от начала. Фактически именно в первые 7 дней «простудных явлений» у пациента существует высокая потребность нормализации и поддержания эффективного МЦК.

Рациональные схемы восстановительной терапии амброксолом

Амброксол разумно использовать для длительной (≥ 3 мес) противовоспалительной и антиоксидантной терапии у пациентов с ХОБЛ. В таких случаях рационально использовать уникальные ретардные формы – капсулы для взрослых по 75 мг амброксола. Рекомендованная схема те-

рапии предусматривает назначение среднесуточной дозы 75–150 мг, длительностью от 3 до 12 мес. Безопасность и эффективность такой схемы терапии доказана в исследовании AMETHIST [4].

Длительная терапия амброксолом (≥ 3 мес) рациональна при остром поражении легких, когда воздействие на сурфактантную систему является первоочередной задачей. В таких случаях целесообразна как внутривенная, так и ингаляционная доставка препарата в течение 6–8 мес. Рекомендованы среднесуточные дозы 1,2–6,0 мг/кг массы тела. Сочетание внутривенного и ингаляционного путей доставки амброксола рационально при терапии пациентов с внебольничной пневмонией, поскольку открывает широкие возможности для антибактериальной терапии. Это связано с уникальной особенностью амброксола повышать концентрацию антибиотика в «пораженном легком». В таких случаях рекомендованная схема терапии превышает 3 нед, поэтому возможно ожидать антиоксидантные и противовоспалительные эффекты амброксола. Более того, применение указанной схемы в течение 2 мес у лиц, перенесших пневмонию, формирует так называемую барьерную защиту, что способствует уменьшению последующих рецидивов вирусных инфекций и простудных явлений.

Заключение

В настоящее время разнообразные лекарственные формы амброксола находят все большее применение при различных формах острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. «Второе прочтение» и поиск новых уникальных свойств амброксола методами «медицины доказательств» открывают новую страницу практической медицины – «восстановительная муколитическая терапия». Рациональная муколитическая терапия амброксолом основана как на знании особенностей фармакокинетики и метаболизма препарата, так и клинических эффектах, доказанных в ходе современных РКИ у пациентов с различной респираторной патологией. В то же время разумно использовать дозозависимый эффект при назначении различных лекарственных форм препарата. Важно знать, что современные схемы муколитической терапии амброксолом позволяют практикующему специалисту значимо уменьшить число обострений и госпитализаций пациентов с хроническими легочными заболеваниями, а значит, существенно влияют на прогноз и течение легочного заболевания с гиперсекрецией слизи и нарушениями МЦК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J*. 1999;14(2):452-67.
- Зайцев А.А., Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):236-42 [Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):236-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202099
- Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration*. 1989;55(Suppl.):84-96.
- Malerba M, Ponticello A, Radaeli A, et al. 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). *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(1):27-34. DOI:10.1016/j.pupt.2003.08.004
- Ratjen F, Wonne R, Posselt HG, et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1985;144(4):374-8. DOI:10.1007/BF00441781
- Baranwal AK, Murthy AS, Singhi SC. High-dose Oral Ambroxol for Early Treatment of Pulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome: an Exploratory, Randomized, Controlled Pilot Trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):339-50. DOI:10.1093/tropej/fmv033
- Aleksa VI, Prozorova VK, Mal'tseva NA, Shatikhina LN. Effectiveness of lasolvan in patients with chronic obstructive bronchitis and non-atopic bronchial asthma. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2001;73(3):48-51.
- Шмелева Н.М. Mukoreguliruyushchaya terapiya pri zabolovaniyah organov dykhaniya: vozmozhnosti ambroksola. *Consilium Medicum*. 2012;14(11):7-11 [Shmeleva NM. Mukoreguliruyushchaya terapiya pri zabolovaniyah organov dykhaniya: vozmozhnosti ambroksola. *Consilium Medicum*. 2012;14(11):7-11 (in Russian)].
- Cavalu S, Sharaf H, Saber S, et al. Ambroxol, a mucolytic agent, boosts HO-1, suppresses NF- κ B, and decreases the susceptibility of the inflamed rat colon to apoptosis: A new treatment option for treating ulcerative colitis. *FASEB J*. 2022;36(9):e22496. DOI:10.1096/fj.20220749R
- Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung*. 1991;169(2):69-76. DOI:10.1007/BF02714144
- Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med*. 2002;41(12):1175-8. DOI:10.2169/internalmedicine.41.1175
- Yoshida S, Yokohira M, Yamakawa K, et al. Effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on chemically induced lung inflammatory and neoplastic lesions in rodents. *J Toxicol Pathol*. 2018;31(4):255-65. DOI:10.1293/tox.2018-0012
- Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1119-29. DOI:10.1517/17425255.4.8.1119
- Guo Z, Chen Y, Ding X, et al. Simultaneous determination of ambroxol and salbutamol in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*. 2016;30(11):1789-95. DOI:10.1002/bmc.3754
- Jauch R, Bozler G, Hammer R, et al. Ambroxol, studies of biotransformation in man and determination in biological samples (author's transl). *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):904-11.
- Ishiguro N, Senda C, Kishimoto W, et al. Identification of CYP3A4 as the predominant isoform responsible for the metabolism of ambroxol in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2000;30(1):71-80.
- Pueschmann S, Engelhorn R. Pharmacological study on the bromhexine metabolite am-broxol (author's transl). *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):889-98.
- Miyata T, Kai H, Saito M, et al. Effects of am-broxol on pulmonary surfactant - analysis of the fatty acid composition of phosphatidylcholine in the sputum and normal respiratory tract fluid in rabbits. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1986;88(1):57-64.
- Kyle H, Robinson NP, Widdicombe JG. Mucus secretion by tracheas of ferret and dog. *Eur J Respir Dis*. 1987;70(1):14-22.
- Iravani J, Melville GN. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration*. 1974;31(4):350-7.
- Bossi R, Braga PC, Allegra L. Ambroxol and mucociliary transport. *Arch Monaldi*. 1984;39(3):227-33 (in Italian).
- Wirtz HR. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells. *Pneumologie*. 2000;54(7):278-83. DOI:10.1055/s-2000-4452
- Tahvanainen J, Hallman M. Surfactant abnormality after endotoxin-induced lung injury in guinea-pigs. *Eur J Respir Dis*. 1987;71(4):250-8.
- Dauberschmidt R, Kuckelt W, Bender V, et al. Effects of bromhexine metabolite VIII (NA 872) in an animal model of the respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1980;16(2):135-43.
- Jang YY, Song JH, Shin YK, et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173-9.
- Ottonello L, Arduino N, Bertolotto M, et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. *Br J Pharmacol*. 2003;140(4):736-42. DOI:10.1038/sj.bjpp.0705497
- Fois G, Hobi N, Felder E, et al. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca^{2+} release from acidic Ca^{2+} stores. *Cell Calcium*. 2015;58(6):628-37. DOI:10.1016/j.ceca.2015.10.002
- Koyama I, Matsunaga T, Harada T, et al. Ambroxol reduces LPS toxicity mediated by induction of alkaline phosphatases in rat lung. *Clin Biochem*. 2004;37(8):688-93. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2004.02.004
- Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002;19(5):952-8.
- Leffler A, Reckzeh J, Nau C. Block of sensory neuronal Na^{+} channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol*. 2010;630(1-3):19-28. DOI:10.1016/j.ejphar.2009.12.027
- Guerra-Farfan E, Garcia-Sanchez Y, Jornet-Gibert M, et al. Clinical practice guidelines: The good, the bad, and the ugly. *Injury*. 2023;54 Suppl. 3:S26-9. DOI:10.1016/j.injury.2022.01.047
- Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD001287. DOI:10.1002/14651858.CD001287.pub6
- Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220141. DOI:10.1183/16000617.0141-2022
- Cazan D, Klimek L, Sperl A, et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1211-224. DOI:10.1080/14740338.2018.1533954
- Kantar A, Klimek L, Cazan D, et al. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):511. DOI:10.4081/mrm.2020.511

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU