

Ефекти та механізми дії інгаляцій амброксолу (Мукозолван®)* у лікуванні неонатальної пневмонії

Неонатальна пневмонія – серйозна респіраторна інфекція, яка вважається найчастішим інфекційним захворюванням у новонароджених та є значущою причиною смертності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно в усьому світі діагностують приблизно 156 млн нових випадків неонатальної пневмонії, з яких 95% припадає на країни, що розвиваються (Foote 2012; WHO/UNICEF). Серед цих випадків майже 8,7% загрожують життю та вимагають госпіталізації (Islam et al., 2015; Jena, 2014). У світі на неонатальну пневмонію припадає близько 15% дитячих смертей. Так, у 2013 р. від неї померло близько 935 тис. малюків молодше 5 років (Sathian et al., 2015). Декілька досліджень продемонстрували, що бактеріальну пневмонію в першу чергу викликають *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae*; потім ідуть *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae* (Aydemir et al., 2016; Shen et al., 2010). Для лікування неонатального сепсису призначають антибіотики, проте сьогодні відзначається збільшення частоти резистентності збудників до антибіотиків, що може призводити до летальних наслідків (Zaidi et al., 2011). Отже, існує потреба у широко застосовуваних лікувальних та профілактичних заходах для лікування пневмонії новонароджених.

Ключову роль у патогенезі неонатальних інфекцій відіграє запальна відповідь. Декілька досліджень засвідчили, що неонатальне ураження головного мозку та хронічну патологію легень можна спрогнозувати на підставі підвищених рівнів прозапальних цитокінів у пуповинній крові та у рідині, отриманій при проведенні бронхоальвеолярного лаважу (An et al., 2004; Wayock et al., 2013). Ініціація запальної відповіді відбувається шляхом взаємодії між ендотеліальними клітинами та лейкоцитами. Адгезія лейкоцитів до ендотеліальних клітин опосередкована такими молекулами, як молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1). При наявності бактеріальних інфекцій у новонароджених спостерігається підвищення рівнів розчинної ICAM-1 (Mahmoud et al., 2009). Ключовими медіаторами у патогенезі спричиненого інфекцією запалення також є цитокіни, такі як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерлейкін-1-бета (ІЛ-1 β) (Balany, Bhandari, 2015; Cao et al., 2012; Nwobodo et al., 2011).

Сьогодні лікування неонатальної пневмонії спрямовано на зменшення набряку, запальної ексудації та покращення вентиляційної функції легень. Отже, протизапальна та відхаркувальна терапія має важливе значення для ефективного лікування. Метою цього дослідження було вивчення інгаляційного застосування амброксолу для лікування неонатальної пневмонії. У період з січня 2014 р. по жовтень 2015 р. 80 новонароджених із пневмонією були рандомізовані у 2 групи – контрольну та групу спостереження. Пацієнти контрольної групи отримували стандартне лікування, а пацієнтам із групи спостереження додатково до стандартної терапії призначили інгаляційне введення амброксолу (7,5 мг у 5% розчині глюкози 2 р/добу протягом 7 днів). Традиційне лікування включало застосування протимікробних препаратів, зволоження повітря, регуляцію кислотно-лужного балансу та аспірацію мокротиння. До та після лікування (на 1, 3 та 7 добу) оцінювали показники функції зовнішнього дихання та рівні медіаторів запалення у сироватці крові.

Дослідження та результати

Вплив амброксолу на показники функції зовнішнього дихання. Було проаналізовано такі показники функції зовнішнього дихання, як пікова швидкість видиху (ПШВ) та функціональна залишкова ємність легень (ФЗЄЛ). Їх достовірне

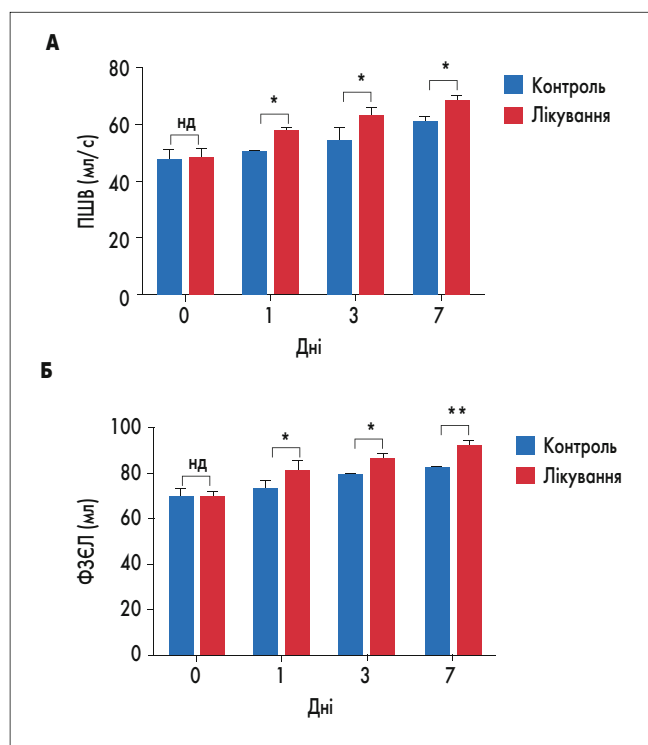


Рис. 1. Збільшення ПШВ (А) та ФЗЄЛ (Б) після лікування амброксомом

збільшення засвідчило, що інгаляційне введення амброксолу призвело до покращення показників функціонального стану легень на 1, 3 та 7 добу порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). У вихідному стані достовірних розбіжностей у показниках легеневої функції не спостерігалось (рис. 1).

Вплив амброксолу на експресію медіаторів запалення. Експресія таких медіаторів запалення, як ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10, достовірно ($P < 0,05$) знизилася від вихідного стану у 1, 3 та 7 добу після введення амброксолу порівняно з контрольною групою (рис. 2).

Вплив амброксолу на апоптоз клітин. Після лікування амброксомом достовірно знизилася швидкість апоптозу в тканинах. Також було встановлено, що терапія амброксомом достовірно ($P < 0,05$) зменшила експресію промотора апоптозу (Bax), проте достовірно помірно підвищила ($P < 0,01$) експресію інгібітора апоптозу (Bcl-2) на 1, 3 та 7 добу лікування. Ці результати свідчать, що амброксол знижував швидкість апоптозу.

Вплив амброксолу на сигнальний шлях NF- κ B. Результати аналізу методом вестерн-блоттингу продемонстрували, що рівні експресії інгібіторів І κ Bа та р-NF- κ B були достовірно зниженими на 7 день ($P < 0,01$) після лікування амброксомом – це вказує на те, що він активує сигнальний шлях NF- κ B.

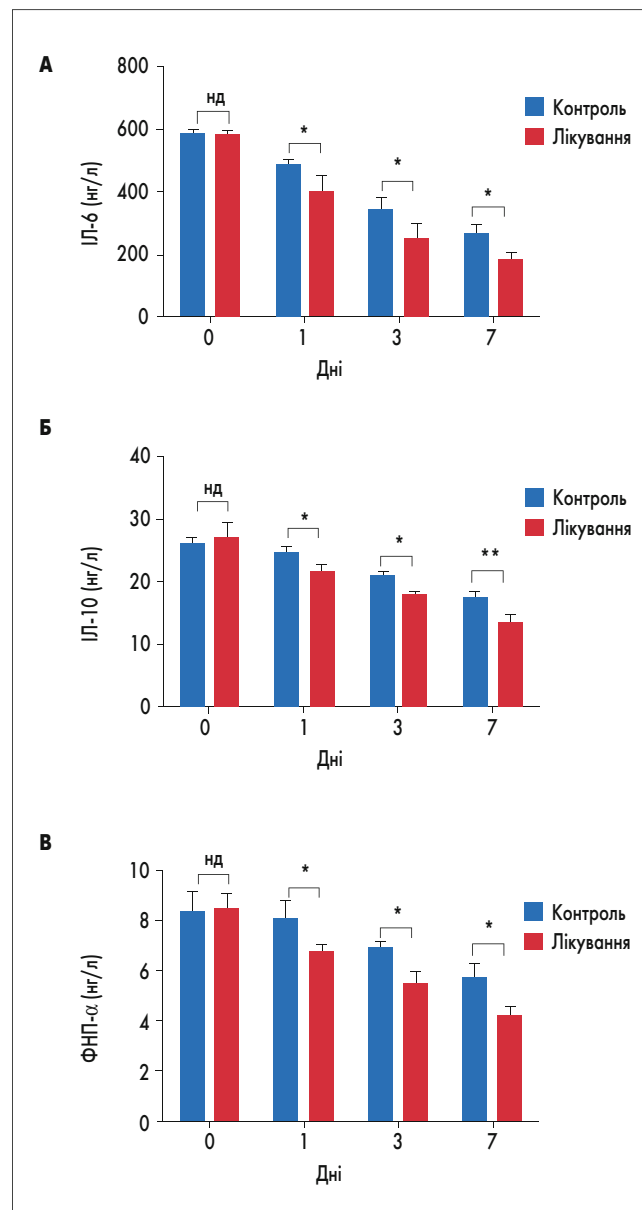


Рис. 2. Зниження рівнів ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10 після лікування амброксомом (нд – недостовірно, * – $P < 0,05$ та ** – $P < 0,01$ порівняно з контрольною групою)

Обговорення

Незважаючи на досягнення у галузі охорони дитячого здоров'я, новонароджені все ще більш уразливі до інфекцій порівняно з дітьми старшого віку та дорослими, які здатні протистояти бактеріальним інфекціям. Кілька досліджень показали, що цей процес був опосередкований різними запальними цитокінами (Rautiainen et al., 2014). У цьому дослідженні вивчалися ефекти та механізми дії інгаляцій амброксолу при неонатальній пневмонії.

Амброксол є метаболітом бромгексину та, окрім муколітичного ефекту та впливу на мукоциліарний кліренс, має низку додаткових фармакологічних властивостей, таких як стимуляція синтезу сурфактанту, протизапальні, антиоксидантні та місцеві анестезуючі ефекти (Chen, 2014). Протизапальні властивості амброксолу та його здатність стимулювати продукцію сурфактанту обґрунтовують перспективи застосування цього препарату для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів (Gupta, 2010). У моделях гострого ураження легень було продемонстровано захисні ефекти препарату, в дослідженнях на тваринах – зниження частоти індукованих ліпополісахаридом легневих кровотеч, зменшення набряку, ексудації, нейтрофільної інфільтрації та вивільнення цитокінів (Su et al., 2004). У дослідженні Zhi та співавт. (2011) було показано, що амброксол блокував паракват-індуковане збільшення рівнів маркерів оксидативного стресу, цитокінів (таких як ФНП- α , ТФР- β 1 тощо) та тканинного інгібітора металопротеїнази-1, загальної кількості запальних клітин, вмісту гідроксіпроліну та мРНК колагену I та III типу при збереженні системи супероксиддисмутази та глутатіону в легенях шурів. Декілька досліджень *in vitro* продемонстрували, що амброксол блокував вивільнення деяких маркерів оксидативного стресу, цитокінів, оксиду азоту та мРНК колагену I та III типу при збереженні системи супероксиддисмутази та глутатіону (Gupta, 2014). У цьому дослідженні ми застосовували амброксол як антиоксидант із метою інгібування ураження легень, спричиненого кисневими радикалами, та використовували показники ПШВ і ФЗЄЛ для оцінки функціонального стану легень. Отримані результати підтримують твердження про те, що лікування амброксомом здатне покращувати функціональний стан легень, та демонструють достовірне покращення легеневої функції на 1, 3 та 7 день лікування порівняно з вихідним станом.

Ключова роль ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 у патогенезі неонатальної пневмонії була встановлена в попередніх дослідженнях (Ishida et al., 2006; Zhi et al., 2011). Відомо, що новонароджені мають знижену здатність до продукування ІЛ-6 (Abdollahi et al., 2012; Yu et al., 2013), проте при наявності інфекції у плазмі крові відзначаються високі рівні ІЛ-6 (Dai, Chan, 2014; Zheng et al., 2011). У цьому дослідженні ми визначали протизапальні властивості препарату шляхом оцінки експресії таких факторів, як ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-10, методами імуноферментного аналізу (ELISA) та полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (РЧ-ПЦР). Нами було виявлено достовірне зниження рівнів цих запальних факторів після лікування амброксомом. Було показано, що наявність великої кількості вільних кисневих радикалів призводить до тяжкої запальної відповіді (Closa, Folchpuu, 2004). Застосування антиоксидантів або «пасток» вільних кисневих радикалів, таких як амброксол, може зменшувати рівні деяких запальних медіаторів, цитокінів, факторів росту або клітинної смерті (Mukhopadhyay et al., 2012). Ми використовували TUNEL-аналіз (кількісне визначення з позначенням кінців розірваного ланцюга ДНК дезоксиридинтрифосфатом за допомогою термінальної дезоксиінуклеотидилтрансферази) для оцінки апоптозу. Отримані результати узгоджувалися з даними попередніх досліджень (Lebon et al., 2015), котрі свідчать, що амброксол знижував темпи загибелі клітин – цей ефект може досягатися шляхом інгібування процесу активації апоптозу, протеїнази та транспорту кальцію.

Таким чином, отримані в ході цього дослідження дані засвідчили, що амброксол має пневмопротективні властивості, зменшує запальну відповідь та апоптоз клітин під час пневмонії у новонароджених. Крім того, було виявлено, що амброксол пригнічує активацію сигнального шляху NF- κ B. Необхідні подальші дослідження за участі великої кількості пацієнтів для підтвердження здатності амброксолу покращувати легеневу функцію.

Друкується в скороченні
Yang Z., Xiao X., Huang Y., He X., Lu Q., Chen S., Lin Z.
Effects and mechanisms of ambroxol inhalation (Mucosolvan®)
in the treatment of neonatal pneumonia.
Pharmazie, 2017 Oct 1; 72 (10): 604-607.
doi: 10.1691/ph.2017.7541.
PMID: 29441886.

Переклала з англ. Вікторія Новікова

*Прим. ред. В Україні цей препарат зареєстрований під торговою назвою Лазолван®.

ЛАЗОЛВАН® РОЗЧИН ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ

та перорального застосування можна використовувати у сучасних інгаляційних приладах*¹



Потрійна дія проти кашлю:



підвищує частку серозного
бронхіального секрету,
що сприяє **відновленню**
транспортної функції
дихальних шляхів



покрщує мукоциліарний
кліренс, завдяки чому
полегшує
відхаркування



посилює секрецію
сурфактанта,
що **допомагає**
захистити легені



Дозволений
дітям до 2 років
за призначенням
лікаря¹



Починає діяти
вже **через 30 хвилин**
після перорального
прийому¹

* за винятком парових інгаляторів 1. Інструкція для медичного застосування препарату ЛАЗОЛВАН®, розчин для інгаляцій та перорального застосування, 15 мг/2 мл, РП UA/3430/06/01. Наказ МОЗ України № 629 від 21.03.2019. Інформація для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Житлянська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2101119 -1.0 - 09/2021.