

Л.В. Юдина, к.м.н., кафедра пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Применение амброксола при инфекциях нижних дыхательных путей

Распространенность хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в последнее время увеличивается быстрыми темпами, особенно среди лиц в возрасте 18-44 лет и старше 65 лет [1, 2]. Внебольничная пневмония ежегодно развивается у 1,5% населения во всем мире [3]. Вместе с обострениями ХОЗЛ внебольничные пневмонии составляют примерно половину всех внебольничных инфекций и являются ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний [4].

При воздействии повреждающих факторов (инфекционных и неинфекционных) в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева развивается воспалительная реакция. При этом количество бронхиального секрета (мокроты) увеличивается; изменяется ее вязкость, эластичность и текучесть; перистальтические движения мелких бронхов и мерцание реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева [6], то есть нарушается мукоцилиарный клиренс. Длительное раздражение дыхательных путей приводит к гиперсекреции, которая:

- повышает вязкость мокроты;
- нарушает мукоцилиарный клиренс;
- вызывает бронхиальную обструкцию;
- снижает концентрацию секреторного IgA, интерферона, лактоферрина и лизоцима [5, 6];
- способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов;
- создает благоприятные условия для размножения бактерий;
- повышает риск затяжного течения воспалительного процесса и его хронизации [7];
- ускоряет снижение функций легких;
- повышает частоту госпитализаций по поводу ХОЗЛ (8) и смертность от инфекций [9].

В тяжелых случаях вентиляционные нарушения приводят к развитию ателектазов [6].

Гиперсекреция имеется практически при всех легочных болезнях и, как правило, сопровождается кашлем, который представляет собой защитную реакцию организма. Он обеспечивает очищение трахеобронхиального дерева от раздражителей, инородных частиц и скопившегося секрета.

Для облегчения состояния больного и предупреждения тяжелых осложнений проводится патогенетически обоснованная терапия, направленная на улучшение эвакуации секрета из дыхательных путей. В таких случаях в составе комплексной терапии назначают лекарственные препараты, улучшающие реологические свойства мокроты и обеспечивающие ее выделение.

Основной целью муколитической терапии является обеспечение дренажной функции бронхов за счет разжижения и облегчения выделения мокроты и улучшение вентиляции легких. Одними из наиболее широко применяемых в клинической практике муколитических препаратов являются амброксол (Лазолван®, «Берингер Ингельхайм») и бромгексин. Амброксол представляет собой активный метаболит бромгексина и в средних терапевтических дозах оказывает более выраженный отхаркивающий эффект при меньших диспепсических явлениях [12]. Опыт применения этого препарата

во всем мире насчитывает около 20 лет. Эффективность амброксола была доказана в ходе многоцентровых клинических исследований с участием большого количества пациентов (Wiemeyer, 1981; Ventressca et al., 1989).

Лазолван® (амброксол) обладает рядом важных свойств, в частности:

- разжижает бронхиальный секрет;
- уменьшает количество слизи;
- активизирует движение ресничек мерцательного эпителия;
- оказывает секретомоторное действие;
- восстанавливает мукоцилиарный транспорт;
- обладает профилактическим действием в отношении развития бронхолегочных заболеваний при оперативных вмешательствах на органах грудной клетки.

Кроме того, были обнаружены противовоспалительные и антиоксидантные свойства препарата, связанные с его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и вмешательством в метаболизм арахидоновой кислоты в очаге воспаления [10]. Амброксол способен ингибировать выделение медиаторов, участвующих в аллергическом воспалении [11]. Препарат усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA; он также оказывает подавляющее действие на продукцию медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), усиливает естественную защиту легких, увеличивает макрофагальную активность.

Была доказана способность амброксола подавлять высвобождение гистамина, лейкотриенов и цитокинов из лейкоцитов и тучных клеток, что способствует уменьшению бронхиальной гиперреактивности. Это свойство весьма ценно для выбора муколитика при обострении бронхиальной астмы, сопровождающемся выделением густой вязкой или гнойной мокроты (обычно эти средства используются редко). В связи со способностью препарата подавлять высвобождение факторов воспаления (в основе бронхиальной астмы лежит иммунное воспаление) из иммунных клеток, отсутствием провоцирования бронхоспазма и наличием иммуномодулирующего эффекта амброксол является препаратом выбора при необходимости назначения отхаркивающих препаратов пациентам с бронхиальной астмой. Прием амброксола в комплексе с другими лекарственными препаратами позволяет значительно снизить гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме и ХОЗЛ.

Одним из важных свойств амброксола (Лазолвана) является способность стимулировать синтез эндогенного сурфактанта и тормозить его распад в пневмочитах 2 типа [11]. Препарат способствует

высвобождению сурфактанта в просвет альвеол и бронхов, а это, в свою очередь, приводит к нормализации нарушенных процессов продукции и транспорта мокроты [18-20].

Сурфактант представляет собой поверхностно-активное вещество, покрывающее альвеолы изнутри и улучшающее эластические свойства легких. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов, обволакивая их и помогая альвеолярным макрофагам уничтожить бактериальные агенты. Он участвует в обеспечении транспорта инородных частиц из альвеол в бронхи, где начинается мукоцилиарный транспорт; улучшает «скользящие» бронхолегочного секрета по эпителию слизистой оболочки бронхов [6, 12]. Таким образом, повышая количество сурфактанта, амброксол восстанавливает функции слизистой оболочки дыхательных путей, текучесть мокроты и опосредованно усиливает мукоцилиарный транспорт.

Амброксол в сочетании с антибиотиками

Так как антибактериальные препараты ухудшают реологические свойства мокроты, их необходимо сочетать с муколитиками. Среди преимуществ муколитика нового поколения Лазолвана перед другими препаратами можно выделить то, что он не провоцирует бронхоспазм, снижает гиперреактивность бронхов, улучшает показатели функции внешнего дыхания, уменьшает гипоксемию у больных с бронхообструкцией, обладает иммуномодулирующим действием (усиливает местный иммунитет), угнетает продукцию медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли α), хорошо сочетается с антибиотиками, безопасен в применении (используется в неонатологии и может назначаться во II-III триместрах беременности).

Лазолван® широко применяется при респираторных заболеваниях бактериальной этиологии. Успех антибактериальной терапии зависит не только от чувствительности патогенного микроорганизма, но и от концентрации препарата в очаге инфекции. Этот факт особенно важен при лечении бактериальных инфекций дыхательной системы. Особое внимание следует обратить на потенцирование Лазолваном действия антибиотиков. Ряд исследований посвящен изучению эффективности сочетанного применения амброксола и антибактериальных препаратов. Оказалось, что сочетание этого муколитика с антибиотиками имеет преимущество перед монотерапией антибактериальным препаратом, так как амброксол способствует повышению концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов, что улучшает течение заболевания при бактериальных инфекциях легких [13].

В ходе проведения двойных слепых плацебо контролируемых исследований было выявлено, что сочетанное применение амброксола с антибиотиками группы β -лактамов (амоксициллин и цефалоспорины) и макролидов привело к повышению их биодоступности и концентрации в бронхиальном секрете у пациентов с ХОЗЛ [13-16]. При этом клиническая картина значительно быстрее



Л.В. Юдина

изменялась (уменьшалась интенсивность кашля, облегчалось отхождение мокроты, быстрее снижалась температура тела) у больных, получавших комбинированное лечение. Амброксол способствовал повышению концентрации антибиотиков в бронхиальном секрете при их сочетанном применении, повышал эффективность антибактериальной терапии и сокращал ее продолжительность [13, 15, 17].

Результаты другого рандомизированного плацебо контролируемого исследования свидетельствовали о том, что внутривенные инфузии амброксола (1 г в течение 5 дней) улучшали проходимость дыхательных путей у больных с тяжелым ХОЗЛ [24]. Достоверное уменьшение количества обострений у пациентов с тяжелой формой ХОЗЛ (63 против 38%, $p=0,038$) под влиянием амброксола (75 мг 2 р/сут в течение 1 года) было показано и в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании с участием 242 пациентов [22]. Высокая эффективность и хорошая переносимость амброксола, а также значительная приверженность пациентов к лечению позволяют некоторым зарубежным авторам рекомендовать его в качестве препарата выбора для профилактики хронического бронхита [22]. Российские специалисты, изучавшие эффективность амброксола у амбулаторных больных ХОЗЛ, также пришли к заключению, что муколитические свойства препарата максимально реализуются при дискрипии и гиперкринии, то есть у пациентов с ХОЗЛ [23].

Данные экспериментальных исследований на животных показали, что средние концентрации ампициллина, эритромицина и амоксициллина в легких крыс, получавших антибиотик в сочетании с амброксолом, на 23; 27 и 27% соответственно выше, чем у крыс, принимавших антибиотик в виде монотерапии. Различия во всех случаях были статистически достоверными ($p<0,05$). Подобный эффект был выявлен не только для β -лактамов и макролидов, но и для офлоксацина при назначении амброксола как перорально, так и парентерально.

Применение Лазолвана совместно с антибиотиками (ампициллином, эритромицином, доксициклином, цефуроксимом) у больных пневмонией показало, что в сопоставимые сроки рентгенологическая картина нормализовалась у 79% пациентов по сравнению с 53% больных, получающих антибиотики без применения Лазолвана. Доказанная эффективность сочетанного применения этих препаратов позволяет рекомендовать их использование в клинической практике для лечения респираторных инфекций.

Как назначать амброксол?

Лазолван® применяется в капсулах, в виде сиропа и в виде раствора для приема внутрь и ингаляций, в ампулах для инъекций (применяется внутривенно и внутримышечно). В отделении

клинической пульмонологии Киевской городской клинической больницы № 17 преимущественно используется раствор Лазолвана для внутривенных инъекций по 15 мг/2 мл в ампуле (как правило, медленно струйно) на протяжении 10 дней. Период действия препарата составляет от 6 до 12 ч, причем терапевтический эффект наблюдается в первый же день. Это особенно привлекательно при проведении ступенчатой антибиотикотерапии больных внебольничной пневмонией, когда оба препарата (антибиотик и Лазолван®) вводятся последовательно друг за другом и практически одновременно начинают свое действие.

Часто амброксол назначается пациентам с ХОЗЛ и другой легочной патологией, которым требуются внутривенные инфузии. Препарат вводится внутривенно непосредственно после капельного вливания лекарственного средства. Наш опыт свидетельствует о том, что больные после инъекционного Лазолвана отмечают лучшее отхождение мокроты, иногда даже без особых кашлевых толчков, и хорошую переносимость препарата. Крайне редко наблюдались нежелательные явления в виде тошноты, у одного больного возник кратковременный бронхоспазм.

Длительность приема Лазолвана неодинакова при различных заболеваниях. Так, при острых вирусных инфекциях препарат может применяться в течение 1-2 нед. При хроническом бронхите и ХОЗЛ курс лечения Лазолваном может начаться в стационаре или дневном стационаре с внутривенного введения и в виде энтеральных форм продолжаться несколько месяцев амбулаторно. В этом случае для поддерживающей терапии доза препарата может составлять 30 мг/сут. Длительный прием Лазолвана способствует профилактике возникновения обострений, усиливает естественные защитные механизмы легких (повышает активность макрофагов, улучшает мукоцилиарный клиренс).

Вывод

Таким образом, в комплексной терапии респираторной патологии оправданно применение муколитических средств, в частности препарата нового поколения Лазолван®. Этот эффективный муколитический и мукорегулирующий препарат оказывает выраженное отхаркивающее действие. Способность стимулировать синтез эндогенного сурфактанта и тормозить его распад в пневмоцитах 2 типа позволяют Лазолвану нормализовать процессы продукции и транспорта мокроты. Благодаря способности увеличивать объем бронхиального секрета препарат может применяться при острых респираторных инфекциях в ранние сроки заболевания, когда пациента беспокоит сухой, малопродуктивный кашель. Лазолван® показан к применению и у больных ХОЗЛ, так как от эффективности мукоцилиарного транспорта в значительной степени зависят частота обострений и прогноз заболевания.

При лечении патологии органов дыхания сочетанное назначение Лазолвана с антибиотиками увеличивает их концентрацию в очаге поражения, что повышает эффективность противомикробной терапии.

Наличие различных форм введения препарата делает его весьма привлекательным для разных возрастных групп. Важнейшим свойством Лазолвана является хороший профиль безопасности. Внутривенные инфузии препарата хорошо переносятся больными, способствуют улучшению проходимости дыхательных путей у пациентов с тяжелой степенью ХОЗЛ. Эффект от внутривенных инфузий Лазолвана начинает проявляться уже через 30 мин после введения, что ценится как врачами, так и пациентами.

Литература

- Enright P.L., Kronmal R.A., Higgins M.W. et al. Prevalence and correlates of respiratory symptoms and disease in the elderly. Cardiovascular Health Study. Chest 1994; 106: 827-34.
- Woolcock A.J. Epidemiology of chronic airways disease. Chest 1989; 96 (suppl. 3): 302-06S.
- Marcos M.A., Jimenez de Anta M.T., de la Bellacasa J.P. et al. Rapid urinary antigen test for diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults. Eur Respir J 2003; 21: 209-14.
- Bariffi F., Sanduzzi A., Ponticella A. Epidemiology of lower respiratory tract infections. J Chemother 1995; 7: 263-76.
- Овчаренко С.И. Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2002; 10 (4).
- Зайцева О.В. Муколитическая терапия в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей. Consilium medicum. Педиатрия. 2002; 5 (10).
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей: Руководство для врачей. — М., 1996. 176 с.
- Vestbo J., Prescott E., Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1530-35.
- Prescott E., Lange P. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. Eur Respir J 1995; 8: 1333-38.
- Gillissen A., Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. Respir Med 1998; 92: 609-23.
- Тепле Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). Детский доктор. 1999; 4.
- Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей. — М., 1999.
- Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. Int J Clin Pharmacol Res 1986; 6: 369-72.
- Spatola J., Poderoso J.J., Wiemeyer J.C. et al. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. Arzneimittelforschung 1987; 37: 965-66.
- Peralta J., Poderoso J.J., Corazza C. et al. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. Arzneimittelforschung 1987; 37: 969-71.
- Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation. Biopharm Drug Dispos 1995; 16: 393-401.
- Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5635 patients. Respiration 1989; 55 (suppl. 1): 84-96.
- Eckert H., Lux M., Lachmann B. The role of alveolar macrophages in surfactant turnover. An experimental study with metabolite VIII of bromhexine (ambroxol). Lung 1983; 161: 213-218.
- Heath M.F., Jacobson W. The action of lung lysosomal phospholipases on dipalmitoyl phosphatidylcholine and its significance for the synthesis of pulmonary surfactant. Pediatr Res 1980; 14: 254-8.
- Cunnigham F.M. et al. Effect of Ambroxol on mucociliary transport in the guinea pig. Br J Pharmacol 1983; 80 (Suppl): 693.
- Michnar M., Milanowski J. Clinical evaluation of efficacy and tolerance of oral treatment with ambroxol in patients with chronic bronchitis. Pneumonol Alergol Pol 1996; 64 (suppl. 1): 90-6.
- 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: 27-34.
- Новиков Ю.К., Белевский А.С. Муколитики в комплексном лечении ХОЗЛ. Лечащий врач. 2001; 2.
- Puscinska E., Radwan L., Zielinski J. Effect of intravenous ambroxol hydrochloride on lung function and exercise capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol Alergol Pol 1994; 62: 246-9.

Лазолван®

**Підвищує концентрацію
антибіотиків
у бронхіальному
секреті¹**



- Зменшує кашель за рахунок стимуляції циліарної активності та не викликає звикання
- Посилює синтез легеневого сурфактанта
- Має протівірусну активність²
- Знижує кількість вільної рідини в легеневій тканині

www.lasolvan.ua

Прочитайте уважно інструкцію для медичного застосування препарату перед тим, як розпочати застосування препарату! Зберігати у місці недоступному для дітей.

Реєстраційні посвідчення МОЗ України: UA/3430/01/02, UA/3430/03/01 від 22.10.2008, UA/3430/01/01 від 01.08.2005, UA/3430/02/01 від 22.01.2007, UA/3430/04/01 від 27.11.2008.

1. Maciej, Kurczyk, Piotr Kuna Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. Part II. Mucolytics in use, treatment and their antioxidant properties. Pol. Merk. Lec. 2002, XII, 69, 248 Paganin F., Bouvet O., Evaluation of the effects of Ambroxol on the ofloxacin concentration in bronchial tissue in COPD patients with infectious exacerbation. Biopharm and Drug disposition. Vol 16, 1995, 393-401

2. B.Yang, D.J.Yao, M.Ohuchi Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels Eur Resp J 002:19:952-958

**Boehringer
Ingelheim**

Лазолван 1001 27/0009