

К. Нобата, М. Фуджимура, И. Ишиура, С. Миу, С. Накано, Япония

# Амброксол в профилактике острых инфекций верхних дыхательных путей

**Н**есмотря на то что острые инфекции верхних дыхательных путей (ОИВДП), такие как простуда и грипп, встречаются очень часто, перечень доказанно эффективных мер профилактики этих заболеваний ограничен. Снижению риска развития инфекции способствует очищение бронхиального дерева [1], и с этой целью может успешно применяться амброксол. В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с хроническим бронхитом этот препарат значительно улучшает откашливание и продукцию мокроты [1, 2]. Мукоактивные лекарственные средства, такие как амброксол и карбоцистеин, проявляют разнообразные благоприятные фармакологические эффекты, в том числе прямое мукорегулирующее действие на железистые клетки и мукоцилиарный клиренс. Кроме того, амброксол повышает продукцию легочного сурфактанта, благодаря чему предположительно может быть полезным в профилактике ОИВДП. Целью настоящего исследования было оценить эффективность амброксола в предотвращении ОИВДП [3, 4].

## Методы

### Пациенты

Проспективное исследование проводилось в Японии. На протяжении 1 года под наблюдением находились 54 пациента в возрасте 65 лет и старше (средний возраст – 76 лет; 7 мужчин и 47 женщин). Все 7 мужчин были курильщиками, в то время как все 47 женщин никогда не курили. Сопутствующие заболевания и состояния, в частности артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет и др., были легкими и адекватно контролировались лекарственной терапией. На момент включения респираторные заболевания (бронхиальная астма, эмфизема легких, хронический бронхит и т. д.) у пациентов отсутствовали, что подтверждалось данными клинического анамнеза, отсутствием симптомов, результатами физического обследования и рентгенографии грудной клетки. Диагноз ОИВДП устанавливали при быстром нарастании респираторных симптомов (ринореи, кашля, выделения мокроты) в сочетании с лихорадкой  $>37^{\circ}\text{C}$  с наличием одышки и/или боли в горле либо без них, но при отсутствии патологических теней в легких по данным рентгенографии. Вероятными причинами ОИВДП были вирусы, включая вирус гриппа. Поскольку аллергия не сопровождается лихорадкой, последняя является ключевым симптомом, который позволяет дифференцировать ОИВДП от аллергической патологии.

Для диагностики гриппа использовали экспресс-тест. Однако, даже при отрицательном результате теста, высокую лихорадку ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) считали ключевым признаком того, что у пациента грипп. Пневмонию исключали с помощью рентгенографии грудной клетки. Критериями выздоровления были полное исчезновение респираторных симптомов и бессимптомный период длительностью более чем несколько недель до возникновения нового случая ОИВДП, поскольку известно, что отдельный эпизод ОИВДП может продолжаться в течение дней или недель с разной интенсивностью симптомов –

от заложенности носа до тяжелого риносинусита.

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие и наблюдались с апреля 2001 г. по март 2002 г.

### Дизайн исследования

Главной задачей исследования было оценить эффективность мукоактивных препаратов в снижении количества эпизодов ОИВДП. Пациентов случайным образом распределили

	Ребамипид	Карбоцистеин	Амброксол	Всего
Пациенты, n	16	13	12	41
Мужчины/женщины	14:2	11:2	9:3	34:7
Возраст, лет	78,0 $\pm$ 8,2	75,0 $\pm$ 6,3	76,9 $\pm$ 6,6	76,7 $\pm$ 7,1
Курение, пачко-лет	6,1 $\pm$ 16,6	8,3 $\pm$ 6,3	15,2 $\pm$ 27,4	9,4 $\pm$ 21,2
Среднее количество эпизодов простуды за первое полугодие	1,6 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 1,6	0,2 $\pm$ 0,4 <sup>##</sup>	1,1 $\pm$ 1,3
Среднее количество эпизодов простуды за второе полугодие	1,4 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 1,2	0,6 $\pm$ 1,1 <sup>*</sup>	1,0 $\pm$ 1,0
Среднее количество эпизодов простуды за год	3,0 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 2,4	0,8 $\pm$ 1,2 <sup>##</sup>	2,1 $\pm$ 1,9
Вакцинация против гриппа (+/-)	2:14	3:10	3:9	8:33
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия, n	9	9	9	27
Гиперлипидемия, n	4	4	5	13
Сахарный диабет, n	1	1	1	3
ОФВ <sub>1</sub>	1,53 $\pm$ 0,60	1,59 $\pm$ 0,41	1,50 $\pm$ 0,24	1,54 $\pm$ 0,45
ФЖЕЛ	1,81 $\pm$ 0,90	1,88 $\pm$ 0,67	1,70 $\pm$ 0,27	1,80 $\pm$ 0,68
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	87,2 $\pm$ 10,8	86,7 $\pm$ 8,7	98,7 $\pm$ 9,5	87,4 $\pm$ 9,6

Примечания. Однолетнее исследование завершил 41 пациент: 16 в группе ребамипида, 13 в группе карбоцистеина и 12 в группе амброксола. Лечение амброксолом значительно снижало вероятность заболеть простудой ( $p=0,0012$  по сравнению с ребамипидом). Кроме количества эпизодов простуды, по другим показателям группы ребамипида, карбоцистеина и амброксола статистически не различались. <sup>\*</sup>  $p<0,05$ , <sup>##</sup>  $p<0,005$  по сравнению с группой ребамипида; <sup>\*</sup>  $p<0,05$  по сравнению с группой карбоцистеина.

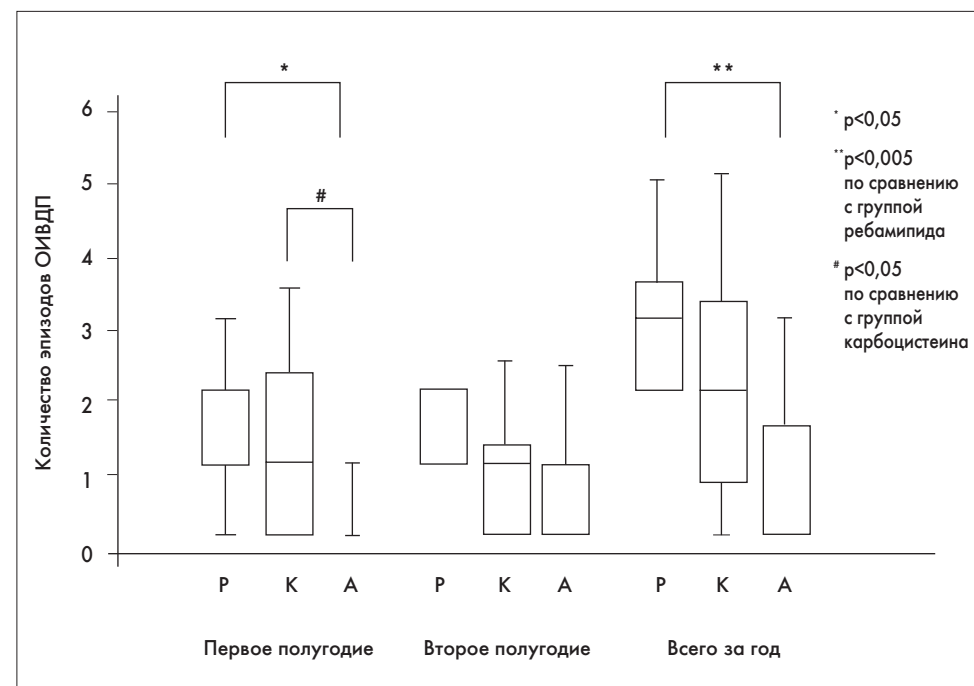


Рис. Влияние долгосрочной терапии ребамипидом, карбоцистеином и амброксолом на количество эпизодов ОИВДП за первое и второе полугодие наблюдения

на три группы для получения ребамипида (препарата, не обладающего мукоактивными свойствами), карбоцистеина или амброксола. В каждой группе препараты назначались в стандартных дозах: ребамипид по 300 мг/сут, карбоцистеин по 1500 мг/сут и амброксол по 45 мг/сут. После рандомизации пациенты продолжали принимать препарат в течение года. Исследование было разделено на два периода: первое полугодие (весенне-летний сезон – с апреля по сентябрь) и второе полугодие (осенне-зимний сезон – с октября по март).

Во время любого посещения клиники пациентов подвергали клиническому обследованию. При наличии ОИВДП при необходимости назначали нестероидные противовоспалительные препараты и/или антибиототики. Пациенты осуществляли периодические визиты в клинику даже в отсутствие ОИВДП с целью оценки контроля сопутствующих заболеваний и состояний (артериальной гипертензии, гиперлипидемии, сахарного диабета и др.).

В зимний период, предшествующий включению в исследование, жителям деревни рекомендовали пройти вакцинацию от гриппа, хотя большинство из них этого не сделали. Антигриппозную вакцину получили всего 19,5% жителей (табл. 1). Независимо от статуса вакцинации прием изучаемых препаратов продолжали в течение всего периода исследования.

### Статистический анализ

Данные оценивали с помощью непараметрического дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса (ANOVA). Результаты представляли в виде средних и стандартных отклонений. Изменения считали значимыми при показателе  $p\leq 0,05$ .

### Результаты

Из 54 пациентов, включенных в исследование (17 получали амброксол, 17 – карбоцистеин и 20 – ребамипид) однолетний период наблюдения завершил 41 участник (12 в группе амброксола, 13 в группе карбоцистеина и 16 в группе ребамипида). Количество эпизодов ОИВДП представлено в таблице 1 и на рисунке.

Среднее количество эпизодов ОИВДП за 1-летний период составило 3,0 (диапазон 2–6) в группе ребамипида, 2,0 (0–9) в группе карбоцистеина и 0,0 (0–3) в группе амброксола (рис.). Лечение амброксолом значительно снижало среднее количество эпизодов ОИВДП ( $p=0,0049$  по сравнению с терапией ребамипидом).

Среднее количество эпизодов ОИВДП за первое полугодие составило 2,0 (диапазон 0–4) в группе ребамипида, 1,0 (0–5) в группе карбоцистеина и 0,0 (0–3) в группе амброксола.

Продолжение на стр. 4.

# Амброксол в профилактике острых инфекций верхних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 2. Пациенты, вышедшие из исследования досрочно

	Реба- мипид	Карбо- цистеин	Амб- роксол	Всего
Пациенты, n	2	2	2	6
Запор, n	2	0	0	2
Диарея, n	0	1	1	2
Тошнота, n	0	1	1	2

Примечания. У пациентов, полностью завершивших однолетний период лечения, побочные эффекты не регистрировали. В то же время у больных, вышедших из исследования досрочно, отмечался ряд побочных эффектов. Частота последних в целом составила 10,0% в группе ребамипида и по 11,8% в группах карбоцистеина и амброксола. Все побочные эффекты были легкими и разрешились сразу после прекращения приема исследуемого препарата.

Среднее количество эпизодов ОИВДП за второе полугодие составило 1,0 (диапазон 0-2) в группе ребамипида, 1,0 (0-4) в группе карбоцистеина и 0,0 (0-3) в группе амброксола. Лечение амброксомом значительно снижало среднее количество эпизодов ОИВДП по сравнению с терапией ребамипидом как за первое полугодие, так и за весь 1-летний период ( $p=0,0081$  и  $0,0049$  соответственно) и по сравнению с карбоцистеином на протяжении первого полугодия ( $p=0,0408$ ).

Чтобы исключить возможное влияние вакцинации против гриппа, отдельно были проанализированы 33 пациента, не получавшие такой вакцинации (9 из группы амброксола, 10 из группы карбоцистеина и 14 из группы ребамипида). Среднее количество эпизодов за однолетний период составило 3,0 (диапазон 2-7) в группе ребамипида, 2,0 (диапазон 0-9) в группе карбоцистеина и 0,0 (диапазон 0-4) в группе амброксола, при этом данный показатель был статистически значимо ниже у пациентов, принимавших амброксол, по сравнению с соответствующим показателем у больных, которым был назначен ребамипид ( $p=0,0017$ ) или карбоцистеин ( $p=0,0380$ ). Среднее количество ОИВДП за второе полугодие также было достоверно более низким в группе амброксола по сравнению с группой ребамипида (0,0 vs 1,5 соответственно;  $p=0,0028$ ).

Как указывалось выше, все мужчины, принявшие участие в исследовании, имели в анамнезе курение (средний индекс Бринкманна  $1105 \pm 126,3$ ). У участников мужского пола корреляция между индексом Бринкманна и количеством эпизодов ОИВДП не прослеживалась.

Пневмония или тяжелый бронхит за период проведения исследования не развились ни у одного из участников. У пациентов, полностью завершивших наблюдение, побочные эффекты не регистрировались, хотя у некоторых больных, вышедших из исследования досрочно, наблюдались легкие нежелательные реакции (табл. 2). У 7 пациентов, прервавших лечение до завершения

исследования, побочные эффекты отсутствовали; эти больные отказались от терапии в связи с трудностями с оплатой стоимости препаратов. В целом побочные эффекты отмечены у 10,0, 11,8 и 11,8% участников, получавших ребамипид, карбоцистеин и амброксол соответственно. Во всех случаях побочные эффекты были легкими и исчезали после отмены препарата.

## Обсуждение

Ребамипид — препарат без мукоактивных свойств, который повышает секрецию муцина слизистой оболочкой желудка и глаз [5]. Можно было предположить, что этот препарат будет оказывать такое же действие и в дыхательных путях. Тем не менее в настоящем исследовании было установлено, что по эффективности профилактики ОИВДП ребамипид значительно уступает амброксолу.

В проведенном нами клиническом исследовании впервые был продемонстрирован превентивный эффект долгосрочного приема амброксола в отношении ОИВДП у пожилых людей, не страдающих хроническими респираторными заболеваниями. Большинство участников исследования составили женщины, что уменьшает репрезентативность полученных результатов относительно общей популяции. Тем не менее следует подчеркнуть, что наблюдавшиеся больные были ограничены в возможности консультироваться в других клиниках, что позволило отслеживать все случаи ОИВДП и, соответственно, точно оценить их частоту за исследуемый период.

В нескольких недавно завершившихся исследованиях было выявлено, что легочной сурфактант и его апопротеин играют важную роль в иммунной защите легких путем повышения фагоцитоза мононуклеарами [6] и захвата липосом альвеолярными макрофагами [7, 8]. Кроме того, установлено, что легочной сурфактант, выделенный из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, ингибирует протеолитическую активацию вируса Sendai и вируса гриппа А [8].

**Муколитик амброксол широко используется в лечении хронического бронхита и респираторного дистресс-синдрома новорожденных [9]. Фармакологические эффекты препарата включают мукорегуляцию железистых клеток и повышение продукции легочного сурфактанта [4].**

По данным Tashiro и соавт. [10], интраназальное назначение легочного сурфактанта подавляет активацию вирусов и предотвращает патологические изменения в легких инфицированных животных, что позволяет говорить о его потенциальном терапевтическом использовании в лечении респираторных инфекций.

**Недавно было установлено, что амброксол также является антиоксидантом [11] и обладает противовоспалительными свойствами, уменьшая**

**высвобождение провоспалительных цитокинов из бронхоальвеолярных макрофагов, моноцитов и гранулоцитов [12, 13].**

Yang и соавт. [14] в экспериментальном исследовании доказали, что амброксол проявляет антиоксидантную активность и стимулирует продукцию легочного сурфактанта, предотвращая таким образом репликацию вирусов гриппа в дыхательных путях. Gillissen и соавт. [15] установили, что амброксол может успешно использоваться для аугментации антиоксидантной защиты, в частности при легочных заболеваниях, которые характеризуются избыточной продукцией кислородных радикалов, поскольку этот препарат подавляет продукцию токсичного кислорода полиморфноядерными нейтрофилами и моноцитами, изолированными из крови здоровых добровольцев.

В настоящем исследовании количество пациентов, вакцинированных против гриппа, было небольшим (8 из 41; 19,5%). У этих участников амброксол также продемонстрировал способность предотвращать ОИВДП. В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что долгосрочная пероральная терапия амброксомом может быть эффективной в профилактике вирусных инфекций, таких как грипп. Вакцинация против гриппа является действенным методом в борьбе с этим заболеванием, однако для подавляющего большинства респираторных вирусных инфекций вакцины отсутствуют, поэтому длительный прием амброксола может рассматриваться как рациональная стратегия неспецифической профилактики. Фармакологические эффекты препарата, в том числе повышение продукции протеина А сурфактанта, ингибитора протеазы бронхиальной слизи, иммуноглобулинов А и G, подавление высвобождения провоспалительных цитокинов в дыхательных путях, могут служить важными механизмами, посредством которых амброксол предотвращает ОИВДП. Помимо легочных альвеол, амброксол также может оказывать благоприятные эффекты и на уровне верхних дыхательных путей, что нуждается в изучении в дальнейших исследованиях.

Несмотря на то что побочные эффекты наблюдались у 11,8% пациентов, получавших амброксол, во всех случаях нежелательные явления были легкими и исчезали сразу после отмены препарата. Поэтому, по мнению авторов, побочные эффекты не уменьшают клинической пользы амброксола.

**Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что долгосрочная пероральная терапия амброксомом является эффективной в профилактике ОИВДП и может улучшать качество жизни пациентов.**

## Литература

- Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G., Daniotti S., Bonsignore G., Ferrara G., Carnimeo N., Chianese R., Catena E., Marcatili S. et al. 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.
- Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration*. 1989;55 Suppl 1: 84-96.
- Post M., Batenburg J.J., Schuurmans E.A., Oldenburg V., van der Molen A.J., van Golde L.M. The perfused rat lung as a model for studies on the formation of surfactant and the effect of Ambroxol on this process. *Lung*. 1983; 161 (6): 349-59.
- Heath M.F., Jacobson W. The inhibition of lysosomal phospholipase A from rabbit lung by ambroxol and its consequences for pulmonary surfactant. *Lung*. 1985; 163 (1): 337-344.
- Urashima H., Okamoto T., Takeji Y., Shinohara H., Fujisawa S. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea*. 2004; 23 (6): 613-9.
- Tenner A.J., Robinson S.L., Borchelt J., Wright J.R. Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to Clq, can enhance FcR- and CR1-mediated phagocytosis. *J Biol Chem*. 1989; 264 (23): 13923-8.
- Wright J.R., Wager R.E., Hawgood S., Dobbs L., Clements J.A. J Biol Chem. Surfactant apoprotein Mr = 26,000-36,000 enhances uptake of liposomes by type II cells. *Respiration*. 1987; 51 (6): 2888-94.
- Kido H., Sakai K., Kishino Y., Tashiro M. Pulmonary surfactant is a potential endogenous inhibitor of proteolytic activation of Sendai virus and influenza A virus. *FEBS Lett*. 1993; 322 (2): 115-9.
- Germouty J., Jirou-Najou J.L. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration*. 1987; 51 Suppl 1: 37-41.
- Tashiro M., Bepu Y., Sakai K., Kido H. Inhibitory effect of pulmonary surfactant on Sendai virus infection in rat lungs. *Arch Virol*. 1996; 141 (8): 1571-7.
- Gillissen A., Scharling B., Jaworska M., Bartling A., Rasche K., Schultze-Werninghaus G. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine. *Res Exp Med (Berl)*. 1997; 196 (6): 389-98.
- Pfeifer S., Zissel G., Kienast K., Muller-Quernheim J. Reduction of cytokine release of blood and bronchoalveolar mononuclear cells by ambroxol. *Eur J Med Res*. 1997; 2 (3): 129-32.
- Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B., Brosthardt P., Braam U., Wolff H.H., Zwadlo-Klarwasser G. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm Res*. 1999; 48 (2): 86-93.
- Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., Ide M., Yano M., Okumura Y., Kido H. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002; 19 (5): 952-8.
- Gillissen A., Bartling A., Schoen S., Schultze-Werninghaus G. Antioxidant function of ambroxol in mononuclear and polymorphonuclear cells in vitro. *Lung*. 1997; 175 (4): 235-42. *Clin Exp Med*. 2006; 6: 79-83.