Д. Палеарі, Дж.А. Россі, Г. Ніколіні, Д. Олів'єрі, відділення дитячих респіраторних та алергічних захворювань, Університетський госпіталь і дослідницький інститут ім. Джанніни Гасліні, м. Генуя, Італія

Амброксол (Флавамед®): багатогранна молекула з додатковим терапевтичним потенціалом у лікуванні респіраторних захворювань у дітей

Амброксол – активний метаболіт бромгексину, який широко використовується в лікуванні захворювань дихальних шляхів з 1970-х рр. Походження препарату сягає корінням в аюрведичну медицину Стародавньої Індії, в якій місцева рослина Adhatoda vasica (ататода, юстиція судинна) застосовувалася за такими ж показаннями протягом багатьох століть. У листі цієї вічнозеленої рослини міститься низка алкалоїдів, головним з яких є хіназолінове похідне вазицин. Бромгексин, хімічно схожий із вазицином, почав використовуватися в Європі в 1965 р. в лікуванні нетяжких респіраторних захворювань; незабаром було встановлено, що його активний метаболіт амброксол перевершує вихідну сполуку за фармакокінетичними властивостями, ефективністю та профілем побічних ефектів.

До основних фармакологічних ефектів амброксолу належать стимуляція продукції сурфактанта, підвищення продукції бронхіального секрету і потужна муколітична дія. Завдяки своїм фармакокінетичним властивостям препарат сприяє кліренсу бронхіального слизу, покращує відходження мокротиння і полегшує продуктивний кашель. В експериментальних дослідженнях і на моделях *in vitro* було продемонстровано антиоксидантний, протизапальний та місцевий анестезуючий ефект амброксолу. Крім того, встановлено протекторні властивості амброксолу щодо вірусних і бактеріальних інфекцій за рахунок його здатності пригнічувати реплікацію вірусів та порушувати структуру бактеріальних біоплівок.

Механізми, що забезпечують ці різнобічні ефекти, на клітинному і молекулярному рівнях пояснюють клінічні результати, які спостерігаються при призначенні амброксолу, і формують основу для розширення терапевтичних показань, особливо в педіатрії.

Після перорального прийому амброксол добре і швидко всмоктується (біодоступність становить близько 80%, максимальна концентрація в плазмі досягається через 2 год), накопичуючись у легеневих тканинах у концентраціях, які в 15-20 разів перевищують такі в системному кровотоці. Амброксол доступний у різноманітних лікарських формах, включаючи розчин для небулізації, внутрішньовенних і внутрішньом'язових ін'єкцій, супозиторії, сиропи, таблетки і капсули зі звичайним та уповільненим вивільненням.

Продукція сурфактанта і мукокінетична дія

Однією з «класичних» властивостей амброксолу є стимуляція продукції сурфактанта альвеолоцитами 2 типу. Внутрішньовенне антенатальне призначення препарату вагітним у разі передчасних пологів або передчасного розриву оболонок плода значно знижує частоту респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (РДСН). Нещодавно ефективність і безпечність амброксолу у профілактиці РДСН були підтверджені в метааналізі 6 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 823 передчасно народжених малюків. Аналіз показав, що раннє його призначення знижує ризик розвитку РДСН, бронхолегеневої дисплазії, внутрішньошлуночкового крововиливу, відкритої артеріальної протоки й інфекції легенів.

Сурфактанту належить важлива роль у механічному захисті легенів від бактеріальної і вірусної інфекції. Ефективний кліренс інгальованих патогенів – головний вроджений механізм захисту в легенях, який потребує підтримки належного об'єму сурфактанта для полегшення руху війок та оптимізації мукоциліарного кліренсу. Якщо слизовий шар стає занадто товстим або зневодненим, бактерії потрапляють у «пастку», залишаються на місці і починають продукувати фактори вірулентності, що зумовлює розвиток інфекції. Унаслідок останньої у просвіт бронхів залучається велика кількість лейкоцитів, при дегенерації яких вивільняються дезоксирибонуклеїнові кислоти, що підвищує в'язкість слизу. Шляхом забезпечення адекватних реологічних властивостей бронхіального секрету сурфактант зменшує зчеплення рідини, що вкриває епітелій, з респіраторними епітеліальними клітинами і полегшує ефективний кліренс слизу.

Досягнення помірної та фізіологічно адекватної кількості бронхіального секрету є важливим завданням при лікуванні будь-яких респіраторних захворювань. Крім стимулювання продукції сурфактанта, амброксол покращує реологічні властивості слизу і підвищує його кліренс завдяки безпосередній дії на війчасті епітеліальні клітини. Епітелій дихальних шляхів продукує рідину, яка містить солі, воду та імунні білки. Цей процес опосередковується двома Cl^--каналами – іонним транспортером $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC1) і трансмембранним регулятором муковісцидозу (CFTR). У системі *in vitro*, що імітує стан з гіперсекрецією іонів хлору, продемонстровано позитивні ефекти N-ацетильованих похідних амброксолу (TEI-589a, TEI-589b і TEI-602a) на іонний транспорт людських підсерозних клітин Calu-3. Ці сполуки пригнічували активність NKCC1 без суттєвого впливу на CFTR, що зменшувало секрецію Cl^- і води до адекватного рівня. Амброксол також оптимізує мукоциліарний кліренс шляхом підвищення частоти руху війок, що було продемонстровано на ізольованих клітинах трахеї.

Антиоксидантні і протизапальні властивості

Кисневі радикали, або активні форми кисню (АФК) в нормі постійно утворюються в легенях і відіграють фізіологічну роль, руйнуючи мікроорганізми і модулюючи запальну відповідь. Проте у великих кількостях і/або у неприйнятному середовищі, а також у разі неспроможності системи антиоксидантного захисту АФК можуть пошкоджувати компоненти паренхіматозних клітин, у тому числі ДНК, ліпіди, білки і вуглеводи. АФК можуть утворюватися внаслідок дії не тільки ендогенних, а й екзогенних стимулів (забруднене повітря, куріння тощо) і беруть участь у патогенезі багатьох гострих та хронічних легеневих захворювань дитячого віку. Останні включають вірусні і бактеріальні інфекції, бронхолегеневу дисплазію, первинну дискінезію війок, бронхіальну астму, муковісцидоз та інші патологічні стани, за яких раціональною стратегією є підсилення антиоксидантного захисту.

У дослідженнях *in vitro* і *in vivo* було встановлено, що амброксол діє як безпосередній скавенджер гідроксидрадикалу (OH^-), хлорнуватистої кислоти (HOCl) і супероксиду-аніона (O_2^-); пригнічує продукцію O_2^- і перекису водню (H_2O_2) активованими нейтрофілами; захищає α_1-антипротеїназу і колаген від руйнування пероксинітритом ($ONOO^-$). Цікаво, що інгібування продукції O_2^- і H_2O_2 за участі амброксолу в концентраціях 10-100 ммоль супроводжувалося зниженням внутрішньоклітинної концентрації кальцію. Таким чином, модуляція Ca^{2+}-каналів може бути одним із механізмів протизапального ефекту, який чинить амброксол на поліморфноядерні нейтрофіли.

Більшість негативних ефектів АФК, у тому числі перекисне окислення ліпідів, залежить від конверсії H_2O_2 в OH – реакції, які каталізується залізом і міддю. Тож антиоксидантні властивості амброксолу можуть пояснюватись двома основними механізмами: безпосереднім знешкодженням OH^- і здатністю двох атомів азоту, які містить молекула препарату, зв'язувати метали шляхом хелації.

У різноманітних експериментальних моделях амброксол впливав на поліморфноядерні нейтрофіли, моноцити, паренхімальні респіраторні клітини, базофіли й опасисті клітини як потужний інгібітор прозапальних функцій. Препарат пригнічував хемотаксис лейкоцитів і продукцію супероксид-аніона у відповідь на різні стимули, не втручаючись у внутрішньоклітинний кілінг, а також знижував продукцію IL-1 і фактора некрозу пухлини (TNF) ендотоксинстимульованими моноцитами, не змінюючи цитотоксичність. Амброксол зменшує вивільнення цитокінів бронхоальвеолярними мононуклеарами і пригнічує секрецію прозапальних цитокінів трахеобронхіальними епітеліальними клітинами, імовірно, шляхом дії на ядерний фактор каппа B (NFκB).

На моделі гострого ураження легенів, індукованого бактеріальним ліпополісахаридом, амброксол значно знижував рівні TNF, IL-6 і трансформуючого фактора росту бета (TGFβ) у рідині, отриманій за допомогою бронхоальвеолярного лаважу; зменшував крововиливи, набряк легенів, ексудацію плазми і нейтрофільну інфільтрацію легенів.

Амброксол чинить понижуючий регулюючий вплив на опасисті клітини людини, інгібує продукцію гістаміну, лейкотриєну C4, IL-4 і IL-13 анти-IgE-активованими базофілами. Ці ефекти препарату спостерігаються навіть за його концентрації 10 мкмоль. Іншими важливими ефектами амброксолу є зниження IgE-залежного фосфорилювання мітоген-активованої протеїнкінази p38 (MAPK) і пригнічення фосфодіестерази 4 типу, що розташовується в легенях.

Противірусна дія

Один із компонентів сурфактанта, а саме сурфактантний апопротеїн A (SP-A), є гомологічним до q-субодиниці першого компонента класичного каскаду комплементу (C1). Подібно до C1q, SP-A зв'язується з мононуклеарними фагоцитами і посилює фагоцитарну активність цих клітин стосовно частинок, опсонізованих імуноглобуліном і комплементом. Крім того, легеневий сурфактант є потенційним ендогенним інгібітором протеолітичної активації вірусу грипу A й інших вірусів. Таким чином, амброксол як потужний стимулятор продукції сурфактанта може пригнічувати реплікацію респіраторних вірусів.

Антиоксидантні властивості амброксолу також можуть бути корисними при вірусних інфекціях. Різноманітні віруси, у тому числі респіраторний синцитіальний вірус (RSV) і вірус грипу, викликають дисбаланс внутрішньоклітинного кислотно-основного стану у бік прооксидантних порушень, які беруть участь у вірус-індукованому пошкодженні тканин макроорганізму. З іншого боку, віруси активують низку внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, спрямованих на реплікацію вірусних часточок, і ці процеси також змінюються під впливом окислювального стресу.

Амброксол модулює респіраторний «вибух» активованих фагоцитів, що залучаються до респіраторного тракту під час інфекцій, і таким чином може попереджувати виснаження антиоксидантів та окислювальний стрес у паренхімі легенів. Позитивні ефекти антиоксидантів при респіраторних вірусних інфекціях було чітко продемонстровано на багатьох експериментальних моделях. Наприклад, призначення антиоксиданту під час RSV-інфекції знижувало кількість нейтрофілів у легенях, продукцію легеневих цитокінів і RSV-індуковану гіперреактивність дихальних шляхів.

В експериментальному дослідженні вивчали вплив амброксолу на риновірус 14 типу (PB14) у первинних культурах епітеліальних клітин трахеї людини.

Інфекція РВ14 збільшувала титри вірусів, рівні цитокінів у супернатантах та РНК РВ14 у клітинах. Амброксол у концентрації 100 нмоль знижував титри РВ14 і рівні цитокінів – IL-1β, IL-6 і IL-8 у супернатантах та РНК РВ14 у клітинах після зараження РВ14, а також зменшував чутливість до інфекції РВ14. Крім того, амброксол знижував експресію молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), яка є рецептором РВ14, і зменшував кількість кислих ендосом, з яких РНК РВ14 проникає в цитоплазму. Отримані результати свідчать про те, що амброксол може інгібувати риновірусну інфекцію і модулювати запальний процес у дихальних шляхах.

Антибактеріальна дія

Крім полегшення фагоцитозу, амброксол також забезпечує зменшення прикріплення патогенів до епітеліальних клітин респіраторного тракту, що знижує ризик розвитку інфекції. Цей ефект доведено у тому числі для таких збудників, як *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus.*

Ще один механізм антибактеріальної дії амброксолу пов'язаний з біоплівкою – агрегатом мікроорганізмів у самовідтворювальному матриксі екстрацелюлярної полімерної субстанції (ЕПС), у якій клітини зв'язані одна з одною і/або з поверхнею. Формування біоплівки захищає бактерії не лише від антибіотиків, а й від дії війок, фагоцитозу та окислювального стресу. Одним з опортуністичних патогенів людини, що бере участь у розвитку багатьох хронічних респіраторних інфекцій, є *P. aeruginosa*. Штами цього мікроорганізму, ізольовані з легенів хворих на муковісцидоз, мають виражену слизову морфологію колоній – так званий мукоїдний фенотип, який свідчить про надмірну продукцію ЕПС. У дослідженнях *in vitro* амброксол руйнував біоплівки, сформовані мукоїдними штамами *P. aeruginosa*. Було встановлено, що ця дія препарату опосередковується підвищенням експресії гена *mucA* і зниженням експресії гена *algD*, а також пригніченням активності гуанозинової дифосфо-D-маннозодегідрогенази – ключового ферменту, необхідного для синтезу альгінату біоплівки. У більш сучасних дослідженнях було доведено, що амброксол не лише зменшує товщину бактеріальної біоплівки і підвищує її пористість, а й виявляє потужну антагоністичну дію проти так званого відчуття кворуму – феномена, який дозволяє бактеріям координувати різні процеси, такі як біолюмінесценція, кон'югація плазмід і продукція факторів вірулентності.

Одночасне призначення амброксолу з антибіотиками посилює ефективність останніх у лікуванні респіраторних інфекцій. У дослідженні за участю дітей віком від 1 міс до 11 років з пневмонією, які отримували еритроміцину етилсукцинат перорально, амоксицилін перорально або ампіцилін внутрішньовенно, додавання амброксолу до будь-якого режиму антибіотикотерапії прискорювало клінічне покращення, і цей ефект набував статистичної значущості вже після 3-4 днів лікування. Отримані результати пов'язані не лише з прямою активністю амброксолу щодо бактеріально-фагоцитарної взаємодії, а й з підвищенням концентрації антибіотика в бронхіальному секреті і тканинах легенів. Останній механізм продемонстрований для багатьох класів антибіотиків, у тому числі пеніцилінів, цефалоспоринів, макролідів та ін.

Знеболювальні властивості

При багатьох запальних станах адекватне лікування болю все ще обмежується відносно невеликою кількістю ефективних і водночас безпечних аналгетиків. У респіраторному тракті больові стимули сприймаються і кодуються нейронами С-волокнами, які використовують вольтажзалежні Na^+-канали (NaV). Експериментально було доведено, що амброксол чинить потужну дію на ці канали, а також на Ca^{2+}-канали, і таким чином ефективно зменшує нейропатичний біль, який супроводжує хронічне запалення.

У клінічній практиці виражений знеболювальний (місцево-анестетичний) ефект амброксолу вперше було виявлено під час лікування пацієнтів з болем у горлі. Пізніше аналіз 5 рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень за участю 1772 пацієнтів показав, що призначення амброксолу є достовірно ефективнішим порівняно з плацебо щодо зниження інтенсивності болю в горлі з високою стабільністю цього показника в різних дослідженнях. При цьому клінічний ефект амброксолу досягався швидко і зберігався протягом 3 год після прийому разової дози 20 мг. Крім того, знеболення при фарингіті на тлі прийому амброксолу супроводжувалося статистично більш вираженою регресією гіперемії глотки і ступеня її запалення.

Висновки

Головною фармакологічною властивістю амброксолу є стимулювання продукції компонента сурфактанта, тобто синтезу фосфатидилхоліну зі збільшенням запасів ламелярних тілець в альвеолоцитах 2 типу. Функціональна роль сурфактанта не обмежується лише зниженням поверхневого натягу на поверхні альвеол – сурфактант також підвищує комплаєнс легенів і попереджує ателектаз наприкінці видиху. На додаток до важливої ролі в механічному захисті легенів шляхом ефективного кліренсу інгальованих патогенів сурфактант посилює фагоцитарну активність мононуклеарів, є потенційним інгібітором протеолітичної активації вірусів і містить низку антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза та каталаза. Ці ферменти посилюють пряму дію амброксолу як скавенджера вільних радикалів, допомагаючи зменшувати респіраторний «вибух» і, відповідно, пошкодження структурних компонентів легенів.

Підтримка цілісності тканин також досягається завдяки здатності амброксолу інгібувати колонізацію інфекційними агентами. Амброксол пригнічує реплікацію вірусу грипу, знижує адгезію бактерій до епітеліальних шляхів респіраторного тракту не лише за рахунок покращення мукоциліарного транспорту, а й шляхом модифікації рецепторів клітинної мембрани та електричних зарядів поверхні клітин. Надважливою також є здатність амброксолу підвищувати фармакологічну активність антибіотиків і знижувати продукцію біоплівки *P. aeruginosa* завдяки модифікації експресії генів та активності ферментів. Протизапальні й антиінфекційні властивості амброксолу посилюються його потужною знеболювальною дією, пов'язаною, як і в інших анестетиків, з блокадою іонних каналів сенсорних нейронів.

Різноманітність механізмів, задіяних у реалізації цих багатьох ефектів, чітко пояснює терапевтичний потенціал амброксолу, яку більше не коректно вважати лише «мукоактивним препаратом».

Експертний коментар

Як видно з проведеного огляду літератури, часто є багато причин для перегляду властивостей «класичних» молекул. Останні розроблялися без належних експериментів *in vivo* і вивчення молекулярних механізмів. Повторна оцінка наявних клінічних та експериментальних даних допомагає на новому рівні зрозуміти механізми дії амброксолу. Точний аналіз клінічного профілю препарату не лише пояснює його високу ефективність, а й відкриває нові терапевтичні показання.

Нещодавно регуляторні органи деяких країн Європи рекомендували не використовувати муколітики (включно з амброксолом) у пероральних і ректальних лікарських формах у дітей віком до 2 років. Цю рекомендацію було опубліковано після отримання даних щодо розвитку респіраторних ускладнень (підвищення частоти бронхіальної обструкції і погіршення дихальних розладів у дітей віком до 2 років) на тлі призначення інших муколітиків (карбоцистеїн, ацетилцистеїн, меглуміну бензоат і геліцидин) дітям перших двох років життя.

Але так звані муколітики є надто гетерогенним класом сполук стосовно хімічної структури і, відповідно, фармакологічних механізмів дії. Амброксол має відмінний профіль безпеки, продемонстрований навіть у недоношених малюків. На додаток до здатності стимулювати продукцію сурфактанта і полегшувати мукоциліарний кліренс він має низку клінічно корисних ефектів. Ці переваги разом з наявністю різних лікарських форм, у тому числі розчину для небулізації і сиропу з приємним смаком, доброю і швидкою абсорбцією після перорального прийому дають підстави вважати амброксол незамінним препаратом для лікування респіраторних захворювань у дітей. Завдяки секретолітичній активності, протизапальним та антиоксидантним властивостям амброксол може бути корисним для педіатричних пацієнтів з будь-якими станами, асоційованими з гострим, таким, що рецидивує, або хронічним запаленням верхніх і нижніх дихальних шляхів, у тому числі з бронхіальною гіперреактивністю і муковісцидозом.

Порівняльні дослідження амброксолу і N-ацетилцистеїну при гострих запальних захворюваннях респіраторного тракту показали, що обидва препарати зменшують ступінь вираженості симптомів, таких як кашель і відділення мокротиння, але амброксол є ефективнішим і забезпечує більш швидку дію. Крім того, амброксол може покращувати легеневу функцію у дітей з муковісцидозом, позитивно взаємодіє з антибіотиками під час лікування захворювань нижніх дихальних шляхів.

У дослідженнях *in vitro* і *in vivo* було продемонстровано значний потенціюючий ефект амброксолу на бактерицидну активність ванкоміцину щодо біоплівки *S. epidermidis.* Терапія з використанням «антибіотикового замка» та застосуванням комбінації амброксолу й ванкоміцину засвідчила високу здатність до ерадикації біоплівки *S. epidermidis in vivo.*

Антиоксидантні і протиінфекційні властивості амброксолу мають бути надзвичайно корисними у дітей з бронхоектазами, не пов'язаними з муковісцидозом, у тому числі при первинній дискінезії війок. Патогенна роль дисбалансу інтра- й екстрацелюлярної окисно-відновної рівноваги при вірусних інфекціях зумовлює клінічну доцільність призначення амброксолу як потужного антиоксиданту дітям дошкільного віку зі свистячим диханням і загостреннями бронхіальної астми. А завдяки здатності до зниження продукції та вивільнення імуномодуляторних цитокінів базофілами та опасистими клітинами цей препарат є ефективним у лікуванні алергічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів.

В одному з досліджень дітям із середнім отитом призначали 9 мг амброксолу у формі сиропу 4 рази на добу впродовж 15 днів; лікування значно покращувало об'єктивні показники (помутніння барабанної перетинки, тимпанограму, гіпоакузію) і клінічні симптоми (відчуття закладеності у вухах, порушення дихання та ринорею). В іншому дослідженні у дітей віком 3-16 років з гострим або хронічним параназальним синуситом терапія амброксолом скорочувала тривалість антибіотикотерапії. На підставі цих та інших клінічних доказів можна припустити, що амброксол буде ефективним у лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів, зумовлених стрептококами – бактеріями, які здатні формувати біоплівки.

Завдяки місцевому знеболювальному ефекту амброксол є надзвичайно ефективним у полегшенні болю, пов'язаного з інфекціями верхнього респіраторного тракту. У нещодавно опублікованому дослідженні за участю 1772 пацієнтів з гострим неускладненим болем у горлі амброксол значно зменшував цей симптом порівняно з плацебо вже через 30 хв після перорального прийому, і цей ефект зберігався протягом 3 год. Лікування амброксолом добре переносилося, полегшення болю супроводжувалося достовірно кращою регресією почервоніння і запалення глотки.

За даними масштабного аналізу досліджень, проведених упродовж останніх 40 років, амброксол на додаток до високої безпечності має такі доведені ефекти:

- секретолітичну активність (покращення кліренсу слизу, полегшення відхаркування);
- протизапальну та антиоксидантну дію;
- місцевий знеболювальний ефект, який досягається шляхом блокування натрієвих каналів на рівні клітинної мембрани.

Незважаючи на величезну доказову базу стосовно ефективності та безпеки амброксолу в лікуванні респіраторних захворювань, дослідження цього препарату мають тривати для подальшого розширення показань, особливо в педіатричній практиці. Це – історія амброксолу, молекули з різнобічною дією і ще не до кінця розкритим терапевтичним потенціалом, яка пройшла шлях від аюрведичної медицини Стародавньої Індії до сучасної молекулярної фармакології.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується у скороченні.

Paleari D., Rossi G.A., Nicolini G., Olivieri D. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood Expert Opin. Drug Discov. 2011; 6 (11): 1203-1214.

Переклав з англ. ***Олексій Терещенко***