

С.Н.Авдеев

## Значение мукоактивных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdееv

## Role of mucoactive drugs in treatment of chronic obstructive pulmonary disease

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, мукоактивная терапия, амброксол.**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, mucoactive therapy, ambroxol.

Мукоактивные препараты в течение многих десятилетий используются для терапии хронического бронхита (ХБ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктатической болезни и других заболеваний легких. Несмотря на длительную историю их применения, дизайн исследований и относительно небольшое число пациентов, включенных в эти работы, не позволяет обсуждать эффективность мукоактивных препаратов с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [1]. Тем не менее данные средства очень широко используются в рутинной клинической практике при лечении ХОБЛ. В качестве примера можно привести данные недавно опубликованного исследования UPLIFT [2]. В 4-летнем исследовании, посвященном эффективности тиотропия бромидом, принимали участие ~ 6 000 пациентов с ХОБЛ (в период с 2002 по 2007 г.). Согласно протоколу исследования, больные могли принимать любую терапию (кроме антихолинергиков) [2]. На момент включения пациентов в исследование ~ 7 % из них принимали мукоактивные препараты, однако в течение периода исследования число больных, принимавших данные препараты, увеличилось до 27 %. Почему это происходит? Есть ли будущее у мукоактивных препаратов в терапии пациентов с ХОБЛ?

### Значение продукции мокроты для пациентов с ХОБЛ

Мокротой называется экспекторированный (откашлянный) секрет из нижних дыхательных путей [3]. Откашливание мокроты является частым признаком многих бронхолегочных заболеваний [4, 5]. Данный признак свидетельствует о наличии повышенной продукции бронхиального секрета или нарушении мукоцилиарного клиренса, что является важным звеном патогенеза таких заболеваний, как ХБ, ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктазы и инфекции нижних дыхательных путей [6].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что имеется довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты

и неблагоприятными исходами у больных ХОБЛ. В исследовании, изучавшем летальность от ХОБЛ в 6 американских городах, респираторные симптомы (в т. ч. продукция мокроты) оказались значимыми предикторами летальности больных, независимыми от их легочной функции [7]. В исследовании *Copenhagen City Heart Study* хроническая гиперпродукция бронхиального секрета имела достоверную и значимую взаимосвязь как с ускоренным снижением легочной функции, так и с повышенным риском развития обострений и госпитализаций у пациентов с ХОБЛ (рис. 1) [8, 9].

В недавно опубликованном исследовании *P.R. Burgel et al.*, проведенном среди когорты из 433 больных ХОБЛ (средний возраст –  $65 \pm 11$  лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) –  $50 \pm 20$  %), сравнивались пациенты с наличием хронического кашля и продукции мокроты ( $n = 321$ ) и без данных признаков ( $n = 112$ ) [10]. Единственным показателем, независимо ассоциированным с хроническим кашлем и продукцией мокроты, явилось общее число обострений ХОБЛ. Частые обострения ( $\geq 2$  случаев за год) достоверно чаще отмечались у больных с признаками хронического бронхита: 55 % vs 22 % в группе пациентов без кашля и мокроты ( $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

Недавно был выполнен анализ международной базы данных *European Community Respiratory Health Survey*, включавшей ~ 5 000 человек из 12 стран в воз-

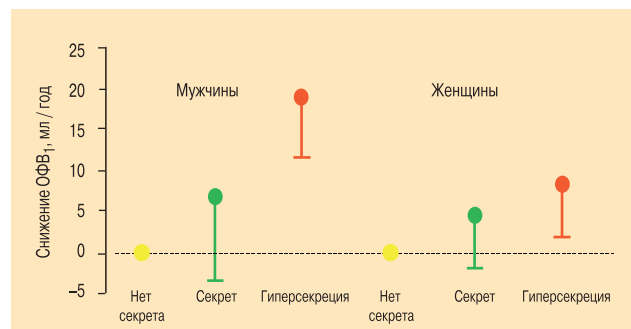


Рис. 1. Влияние гиперпродукции мокроты на ежегодное снижение ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ [9]

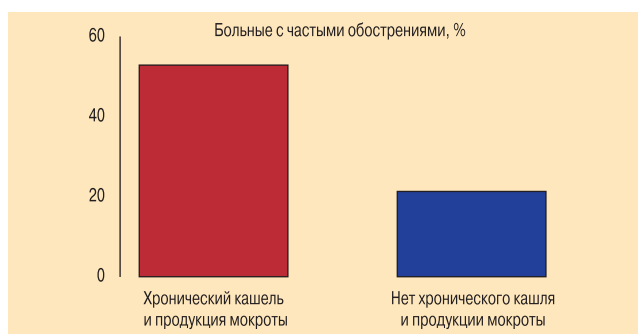


Рис. 2. Хронический кашель и продукция мокроты как факторы риска частых обострений у больных ХОБЛ [10]

расте от 20 до 44 лет с нормальной легочной функцией (без респираторных заболеваний на момент включения в исследование), наблюдение проводилось с 1991 по 2002 гг. Задачей анализа явилась проверка гипотезы о роли кашля и продукции мокроты как независимых предикторов развития ХОБЛ [11]. Было установлено, что у молодых людей с персистирующим кашлем и продукцией мокроты в конце периода наблюдения в 3 раза чаще имелся диагноз ХОБЛ, по сравнению с лицами без данных симптомов, независимо от статуса курения [12]. Эти выводы были недавно подтверждены данными, полученными при анализе 26-летнего наблюдения за когортой *Framingham Offspring* (возраст участников — 13–80 лет) [12]. Авторы работы пришли к выводу, что наличие хронического кашля и продукции мокроты у курящих людей в начале исследования позволяет выявить субпопуляцию людей, которые особенно чувствительны к повреждающему действию табачного дыма, и у которых очень высок риск развития ХОБЛ.

*J.C.Hogg et al.* на основе гистологического изучения материала ткани легких, полученной во время оперативной редукции легочного объема у 100 больных ХОБЛ, продемонстрировали зависимость между морфологическими изменениями малых дыхательных путей и долгосрочной летальностью пациентов [13]. Интересно отметить, что в данном исследовании единственным морфологическим параметром, связанным с прогнозом больных, оказалась выраженность окклюзии малых дыхательных путей экссудатом, содержащим слизь, что не было выявлено для всех остальных индексов воспаления дыхательных путей (рис. 3) [13].

Бронхиальная гиперсекреция при ХОБЛ явилась предметом специального обсуждения экспертов во время симпозиума *Novartis Foundation*, где было высказано мнение, что терапия, направленная на уменьшение воспаления у пациентов ХОБЛ, может

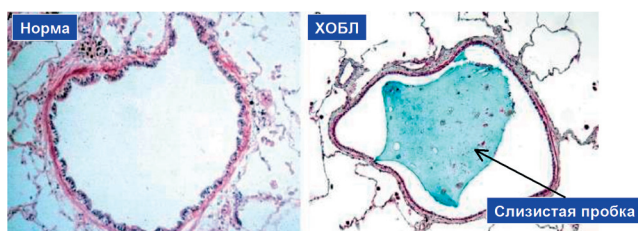


Рис. 3. Слизистая пробка в просвете малых дыхательных путей у больных ХОБЛ [21]

быть недостаточна и что мероприятия и лекарственные препараты, помогающие очистить дыхательные пути от избыточного секрета позволят лучше справиться с воспалением и обеспечить субъективное клиническое улучшение [14].

### Механизмы действия мукоактивных препаратов

Секрет дыхательных путей является комплексной смесью жидкой составляющей (вода, ионы и растворимые медиаторы), клеток воспаления и муцинов. Аккумуляция секрета внутри просвета дыхательных путей может являться результатом повышенной продукции и секреции муцина [15], сниженного мукоцилиарного клиренса [16] и / или сниженной деградации муцина в дыхательных путях [17]. Воспаление приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции, изменению состава и биофизических свойств секрета дыхательных путей [6].

Воспалительные клетки, особенно нейтрофилы, которые рекрутируются в дыхательные пути для борьбы с инфекционными факторами, высвобождают провоспалительные медиаторы, которые повреждают эпителий и привлекают еще больше воспалительных клеток. Кроме того, вследствие гибели нейтрофилов также высвобождается дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) [18] и филаменты актина (F-актина). ДНК и F-актин полимеризируются и формируют вторичную ригидную "сеть" внутри бронхиального секрета [19, 20]. Благодаря ферменту миелопроотеиназе, также высвобождающемуся из нейтрофилов, секрет дыхательных путей приобретает зеленоватый цвет, что позволяет называть мокроту слизисто-гноющей. При выраженном инфекционном процессе дыхательных путей она приобретает зеленый, коричневый цвет, т. е. становится гноющей.

Повышение количества (гиперсекреция) и вязкости секрета (дискриния) приводят к развитию обструкции дыхательных путей вследствие нескольких механизмов: повышенная продукция слизи вызывает интралюминальную окклюзию дыхательных путей [21]; утолщение эпителия уменьшает площадь просвета дыхательных путей [22]; повышенное содержание слизи в просвете дыхательных путей нарушает их поверхностное натяжение, что является фактором, предрасполагающим к развитию экспираторного коллапса [23].

Препараты, оказывающие влияние на свойства бронхиального секрета — мукоактивные препараты — включают лекарственные средства с различными механизмами действия: муколитики (разрушают полимерные связи бронхиального секрета), мукокинетики (усиливают мукоцилиарный транспорт), эксекторанты (повышают гидратацию секрета) и мукокорректоры (регулируют метаболизм компонентов секрета) (табл. 1) [3]. Мукоактивные препараты уменьшают вязкость мокроты [24], улучшают мукоцилиарный транспорт [25] и уменьшают адгезию бактерий (таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к эпителиальным клеткам дыхательных путей [26]. Действие мукоактивных препаратов не ограничивается только их влиянием

**Таблица 1**  
**Мукоактивные препараты и их потенциальные механизмы действия**

Мукоактивные препараты	Потенциальные механизмы действия
<b>Муколитики</b>	
НАС	Разрушение бисульфидных связей полимеров муцина
Эрдостеин	Повышение секреции хлоридов, разрушение бисульфидных связей полимеров муцина, модуляция продукции слизи и повышение мукоцилиарного транспорта
Дорназа-альфа	Разрушение "сети" ДНК секрета и снижение его вязкости
Гельзолин	Разрушение поперечных связей филаментов актина
Тимозин-б4	Разрушение поперечных связей филаментов актина
Декстран	Нарушение водородных связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет дыхательных путей
Гепарин	Нарушение нековалентных (водородных и ионных) связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет дыхательных путей
<b>Мукокинетики</b>	
Амброксол	Стимуляция продукции сурфактанта и ингибирование нейрональных натриевых каналов, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты
Сурфактант	Снижение адгезии слизи к эпителию
Бронхолитики	Повышение экспираторного воздушного потока и улучшение кашлевого клиренса
<b>Экспекторанты</b>	
Гипертонический раствор	Повышение секреции жидкости и / или гидратации
Гвайфенезин	Стимуляция секреции и снижение вязкость слизи
Денуфозол	Активация альтернативных хлорных каналов, повышение гидратации бронхиального секрета, усиление мукоцилиарного транспорта
<b>Мукорегуляторы</b>	
Карбоцистеин	Регуляция метаболизма клеток, продуцирующих муцин, антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, модуляция продукции слизи
Антихолинергики	Снижение секреции объема слизи
ГКС	Уменьшение воспаления дыхательных путей и секреции муцина
Макролиды	Уменьшение воспаления дыхательных путей и секреции муцина

на компоненты бронхиального секрета. Некоторые из них обладают противовоспалительными, а также прямыми и косвенными антиоксидантными свойствами [24, 27].

Прямые антиоксидантные свойства мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеина (НАС), карбоцистеина, амброксола) связаны с их способностью к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [27, 28]. Косвенные антиоксидантные свойства препаратов (НАС, эрдостеина) обусловлены тем, что они являются предшественниками глутатиона – центрального фактора защиты от эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксида азота, оксида серы, других компонентов сигаретного дыма, поллютантов) [24, 27].

Изучение данных механизмов явилось предметом многих исследований в течение последних 20 лет, что привело к идентификации большого количества

потенциальных молекулярных мишеней [29]. Например, рецептор эпидермального фактора роста (*epidermal growth factor receptor* – EGFR) является важным звеном активации гиперпродукции секрета дыхательных путей вследствие влияния многих стимулов (включая сигаретный дым) [15], поэтому сегодня изучаются препараты, способные повлиять на активацию EGFR и, таким образом, снизить продукцию секрета у больных ХОБЛ [15, 30]. Идентификация важных звеньев, необходимых для секреции муцина (например, *myristoylated alanine-rich C kinase substrate* – MARCKS) предполагает возможность ингибирования высвобождения муцина в просвет дыхательных путей [31]. По мере накопления знаний о механизмах аккумуляции секрета в дыхательных путях будут создаваться новые препараты для решения данной проблемы.

### Эффективность мукоактивных препаратов по данным клинических исследований

Относительно недавно были опубликованы результаты PEACE – крупного, хорошо спланированного исследования, посвященного использованию мукоактивных препаратов у больных ХОБЛ [32]. В данной работе, проведенной в Китае, было изучено влияние терапии карбоцистеином (в дозе 250 мг 2 раза в сутки) в течение 3 лет на развитие обострений у 709 больных ХОБЛ (в основном, у пациентов были больные III и IV стадии ХОБЛ, по классификации GOLD). Данная популяция больных ХОБЛ имела и другие важные особенности: ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) принимали < 20 % пациентов, и многие не использовали никаких бронходилататоров. В среднем у больных, принимавших карбоцистеин, было отмечено 325 обострений ХОБЛ в год ( $1,01 \pm 0,06$  обострения на 1 пациента в год), а группе плацебо – 439 обострений ХОБЛ в год ( $1,35 \pm 0,06$  обострения на 1 пациента в год), т. е. на фоне мукоактивной терапии наблюдалось снижение риска развития обострений на 24,5 %. Кроме того, карбоцистеин замедлил, по сравнению с плацебо, ежегодное снижение качества жизни – данное различие было очевидно начиная со 2-го года наблюдения.

Задачей метаанализа P.J.Poole и P.N.Black была оценка влияния мукоактивной терапии (в т. ч. НАС, карбоцистеина и амброксола) на число обострений. В данную работу было включено 23 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в 1976–1999 гг. (4 143 больных с ХБ и ХОБЛ) [33]. Анализ показал, что на фоне мукоактивной терапии общее число обострений ХБ и ХОБЛ значительно уменьшилось (среднее взвешенное различие – 0,07 в месяц; 95%-ный доверительный интервал – 0,08–0,05;  $p < 0.0001$ ). Принимая во внимание, что среднее число обострений в группах контроля составляло 2,7 в год, общее снижение обострений на фоне терапии НАС составило 29 %, NNT = 6 больных.

В последнем обзоре из библиотеки *Cochrane*, посвященном эффективности мукоактивных препаратов при ХБ / ХОБЛ, также был сделан вывод, что



данные препараты приводят к небольшому, но статистически значимому снижению числа обострений — в среднем на 0,05 обострения на 1 больного в месяц, или на 0,5 обострения на 1 больного в год, что соответствует уменьшению числа обострений на 20 %, по сравнению с группой контроля [34]. Кроме того, на фоне мукоактивной терапии обострения были менее тяжелыми и менее длительными, и число дней нетрудоспособности на фоне активной терапии было на 20,5 дня в год меньше, чем в группе контроля. Мукоактивная терапия была признана очень безопасной, т. к. при ее приеме не было отмечено повышения числа нежелательных реакций.

### Механизмы действия амброксола

Одним из наиболее часто используемых мукоактивных препаратов для терапии больных ХОБЛ является амброксол (Лазолван®, *Boehringer Ingelheim*) — лекарственное средство, которое относится к классу мукокинетиков (табл. 1). Амброксол стимулирует синтез и высвобождение сурфактанта из альвеолоцитов II типа. В нескольких исследованиях было продемонстрировано значение сурфактанта как фактора, снижающего адгезию секрета к бронхиальной стенке и таким образом улучшающего транспорт секрета [35], а также являющегося механизмом защиты от агрессии микроорганизмов и раздражителей [36, 37]. Кроме того, доказанными свойствами амброксола являются усиление продукции жидкого секрета подслизистыми железами, деполимеризация кислот мукополисахаридов и стимуляция мукоцилиарного транспорта [28, 38, 39]. Кроме того, относительно недавно появились новые данные о механизмах действия амброксола, которые расширяют область его применения у больных с респираторными заболеваниями, в т. ч. у пациентов с ХОБЛ.

### Антиоксидантные свойства амброксола

У.Р. Фархутдинов и др. провели проспективное сравнительное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование по изучению эффективности амброксола у больных с обострением ХОБЛ [40]. В исследовании участвовали 52 больных ХОБЛ (средний возраст — 57,6 года, средний ОФВ<sub>1</sub> — 44 %<sub>долж.</sub>). В основную группу были включены 25 пациентов, для лечения которых помимо традиционной терапии (антибиотики, бронхолитики, ГКС) использовали небулизированный амброксол в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В группу сравнения вошли 27 больных, получавших традиционную терапию и ингаляции плацебо (физиологический раствор). В ходе лечения у пациентов группы амброксола отмечено уменьшение интенсивности воспаления слизистой бронхов, по данным фибробронхоскопии. Антиоксидантные эффекты амброксола оценивали по его влиянию на продукцию активных форм кислорода, которую изучали с помощью люминол-зависимой хемолюминисценции цельной крови, как спонтанной хемолюминисценции (СХЛ), так и индуцированной хемолюминисценции (ИХЛ) [41]. Терапия амброксомом привела

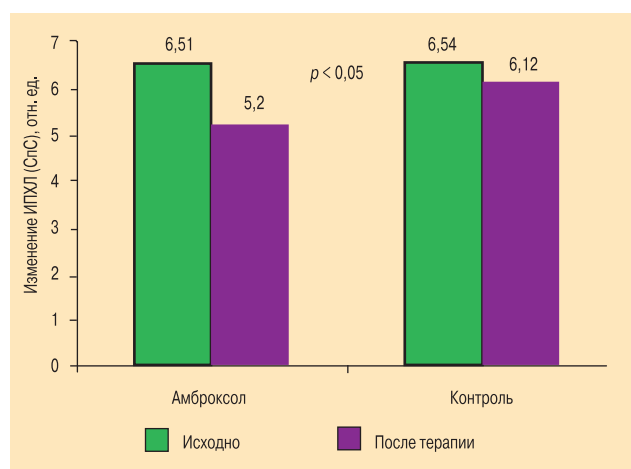


Рис. 4. Влияние терапии амброксомом на продукцию активных форм кислорода у больных ХОБЛ [41]

Примечание: ИПХЛ — индуцированная хемолюминисценция; СпС — спонтанное свечение.

к снижению показателей СХЛ и ИХЛ цельной крови в 1,3–1,5 раза ( $p < 0,05$ ), в то время как у больных группы плацебо данные показатели оставались высокими (рис. 4), что свидетельствовало о сохраняющейся гиперпродукции активных форм кислорода.

### Противовоспалительные и антипротеазные свойства амброксола

В исследовании *L. Ottonello et al. in vitro* изучены противовоспалительные свойства амброксола [42]. Оказалось, что амброксол угнетал продукцию супероксид-аниона молекул и молекул хлорноватистой кислоты из активированных нейтрофилов. Амброксол более эффективно, по сравнению с бромгексином, снижал высвобождение эластазы и миелопероксидазы из активированных нейтрофилов и предотвращал инактивацию  $\alpha_1$ -антитрипсина нейтрофилами.

### Влияние амброксола на биопленки

В недавно проведенном исследовании *F. Li et al.* на животных моделях были изучены эффекты амброксола на биопленки, сформированные мукоидными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* [43]. Электронная микроскопия продемонстрировала нарушение микроструктуры биопленок после использования амброксола. Число бактериальных колоний в интубационных трубках в группе животных, леченных амброксомом, было значительно ниже, по сравнению с группой плацебо (физиологический раствор) на 4-й и 7-й день от начала терапии ( $p < 0,05$ ). Патологические изменения в легких животных были менее выражены на фоне активной терапии. Цитокиновый ответ, в частности уровень интерферона (INF- $\gamma$ ) и отношение INF- $\gamma$  к содержанию интерлейкина-10, также был менее выражен после терапии амброксомом. В другом экспериментальном исследовании терапия амброксомом уменьшала толщину биопленок, увеличивала их порозность и снижала среднюю дистанцию диффузии [44]. Кроме того, амброксол продемонстрировал значительную антагонистическую активность по отношению к механизму формирования биопленок — *quorum-sensing*, что также позволяет надеяться на новые возможнос-

ти использования амброксола — профилактику формирования инфекционных биопленок.

### Антифибротические свойства амброксола

В исследовании *D.-H.Xia et al.* изучалась возможность профилактики развития фиброза легких у больных, получающих лучевую терапию после лобэктомии по поводу рака легкого [45]. В исследование было включено 120 пациентов, из которых в дальнейшем 60 человек получали амброксол, а 60 — в группу контроля. Терапия амброксом проводилась в течение 3 мес. после начала лучевой терапии, суточная доза препарата составляла 90 мг в сутки. Регулярное наблюдение за пациентами включало в себя оценку клинических симптомов, диффузионной способности легких и компьютерную томографию легких. Уровень концентрации трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  в плазме крови значительно повысился после лучевой терапии у пациентов контрольной группы (с  $4,5 \pm 1,8$  до  $11,8 \pm 5,5$  нг / мл), в то время как изменения уровня данного маркера у больных, принимавших амброксол, не было столь значимым (от  $4,5 \pm 2,0$  до  $5,6 \pm 2,6$  нг / мл;  $p = 0,001$ ). Такие же закономерности были отмечены и со стороны другого цитокина — фактора некроза опухоли- $\alpha$ : в группе контроля отмечено его существенное повышение (от  $1,9 \pm 0,5$  до  $5,1 \pm 1,0$  нг / мл), а в группе амброксола его концентрация изменилась незначительно (от  $1,9 \pm 0,5$  до  $2,4 \pm 0,8$  нг / мл;  $p = 0,001$ ). На фоне терапии амброксом существенно реже регистрировались случаи развития лучевого пневмонита и постлучевого фиброза ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). Данное исследование показало, что амброксол проявляет протективные свойства у больных, получающих лучевую терапию.

Таким образом, среди препаратов, доступных в настоящее время для терапии бронхолегочных заболеваний, амброксол является уникальным средством, обладающим антипротеазными и антиоксидантными эффектами. Он нарушает структуру биопленок, снижает цитокиновый ответ и уменьшает повреждения легких, связанные с легочной инфекцией, а также обладает антифибротическим действием. Доказанные механизмы действия амброксола представлены в табл. 2.

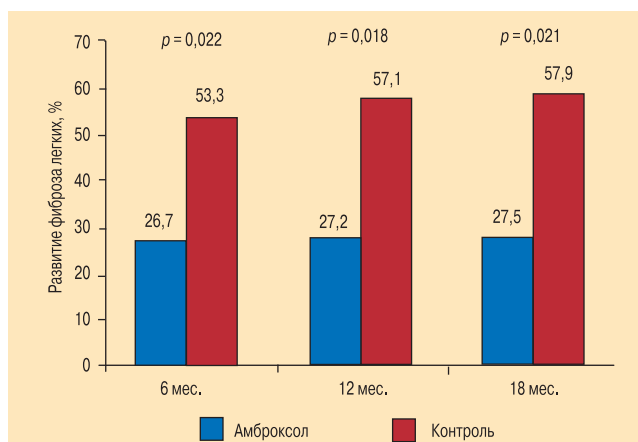


Рис. 5. Протективный эффект амброксола при лучевой терапии [45]

Таблица 2  
Свойства амброксола

Стимулирует выработку сурфактанта
Стимулирует продукцию жидкого секрета подслизистыми железами
Улучшает мукоцилиарный транспорт
Вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов
Повышает концентрацию антибиотиков ( $\beta$ -лактамов, макролидов) в бронхиальном секрете
Снижает бронхиальную гиперреактивность
Обладает антиоксидантными свойствами
Обладает противовоспалительными свойствами
Снижает продукцию эластазы
Нарушает структуру биопленок
Обладает антифибротическим действием

### Клинические исследования амброксола при ХБ и ХОБЛ

Одно из первых многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности амброксола у больных хроническим бронхитом было проведено *D.Olivieri et al.* в Италии [46]. В данное 6-месячное исследование были включены 214 больных ХБ, которые были рандомизированы на 2 группы терапии: 1) прием амброксола по 75 мг 2 раза в сутки ( $n = 110$ ); 2) прием плацебо ( $n = 104$ ). К концу 2-го мес. терапии обострения отсутствовали у 67,2 % пациентов группы амброксола и у 45,5 % больных группы плацебо ( $p < 0,05$ ), к концу 6-го мес. — у 50,4 % и 14,4 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

На фоне терапии амброксом, по сравнению с плацебо, достоверно снизилась выраженность симптомов ХБ (сложности откашливания мокроты, кашля, одышки и аускультативных признаков). Потеря дней нетрудоспособности была значительно меньше у больных, принимавших амброксол (всего 442 дня vs 837 дней в группе плацебо;  $p < 0,05$ ), подобное различие было выявлено и при сравнении дней антибиотикотерапии (всего 371 день vs 781 дня в группе плацебо;  $p < 0,05$ ). Терапия амброксом хорошо переносилась пациентами, и комплаенс к данному лечению оказался довольно высок.

*E.Puścińska et al.* в сравнительном исследовании изучали "острые" эффекты амброксола, назначаемого внутривенно в дозе 1 000 мг в сутки в течение 5 дней. В исследование были включены 20 больных ХОБЛ (средний возраст —  $59 \pm 9$  лет, средний ОФВ<sub>1</sub> —  $< 1$  л), из них 10 пациентов получали амброксол и 10 — плацебо. [47]. Терапия амброксом привела к приросту жизненной емкости легких (от  $1,78 \pm 0,61$  л до  $2,04 \pm 0,58$  л;  $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub> (от  $0,96 \pm 0,43$  до  $1,11 \pm 0,49$  л;  $p < 0,01$ ) и мгновенной объемной скорости при выдохе 25 % форсированной жизненной емкости легких (от  $1,36 \pm 0,93$  л / с до  $1,61 \pm 0,96$  л / с;  $p < 0,01$ ). В то же время все эти показатели в контрольной группе фактически не изменились. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что амброксол приводит к улучшению функциональных показателей у больных ХОБЛ.

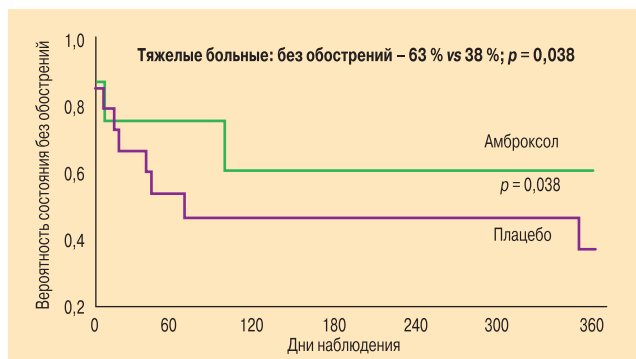


Рис. 6. Амброксол и риск развития обострений у больных ХОБЛ [48]

Среди всех работ, посвященных эффективности терапии амброксолом у больных ХОБЛ, наиболее хорошо спланированным и масштабным является исследование AMETHIST, которое проводилось в 26 центрах Италии [48]. Исследование было проспективным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, и в него были включены 242 больных ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> от 60 до 80 % долж. и с  $\geq 1$  обострения в течение предшествующего года. Больные основной группы ( $n = 115$ ) в течение 1-го года принимали амброксол в дозе 75 мг дважды в сутки, а пациенты контрольной группы ( $n = 119$ ) — плацебо. При анализе всех больных, включенных в исследование, оказалось, что терапия амброксолом не повлияла на число обострений: к концу 6-го мес. исследования доля пациентов без обострений составила 63 % и 60 % в группах амброксола и плацебо соответственно ( $p = 0,36$ ), а к концу 12-го мес. — 56 % и 53 % соответственно ( $p = 0,36$ ). Однако, когда эффективность терапии была отдельно проанализирована у пациентов с более выраженными симптомами и более частыми обострениями ХОБЛ ( $n = 45$ ), оказалось, что у них терапия амброксолом привела к достоверному снижению числа обострений (доля пациентов без обострений к концу года терапии в группах амброксола и плацебо составила 63 % и 38 % соответственно;  $p = 0,038$ ) (рис. 6). Таким образом, данное исследование показало, что благоприятного эффекта муколитической терапии можно ожидать у больных ХОБЛ с "бронхитическим" фенотипом ХОБЛ — с кашлем и затруднением откашливания мокроты.

## Заключение

Мукоактивные препараты, в т. ч. амброксол, могут рассматриваться как безопасные, эффективные и недорогие лекарственные препараты для ведения больных с ХБ и ХОБЛ. По-видимому, мукоактивные препараты демонстрируют свой клинический эффект у больных с симптомами повышенной продукции мокроты, склонными к развитию обострений. Данные лекарственные средства могут быть особенно эффективны у пациентов, не принимающих (или не переносящих) и ГКС, или испытывающих сложности в использовании портативных ингаляционных устройств. В целом мукоактивные препараты спо-

собны снизить риск развития обострений и улучшить качество жизни у ряда больных ХБ и ХОБЛ. Новые данные о механизмах действия амброксола (антиоксидантном, антипротеазном, антифибротическом и др.) позволят расширить область его применения у пациентов с респираторными заболеваниями, в т. ч. с ХОБЛ.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2010 report is available on [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
2. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
3. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care* 2007; 52: 1176–1193.
4. Openshaw P.J., Turner-Warwick M. Observations on sputum production in patients with variable airflow obstruction; implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1989; 83: 25–31.
5. Turner-Warwick M., Openshaw P. Sputum in asthma. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63 (Suppl. 1): 79–82.
6. Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann. Med.* 2006; 38: 116–125.
7. Speizer F.E., Fay M.E., Dockery D.W. et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (Suppl. 3): S49–S55.
8. Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
9. 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: 1530–1535.
10. Burgel P.-R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135: 975–982.
11. De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 32–39.
12. Kohansal R., Martinez-Cambor P., Agusti A. et al. The natural history of chronic air flow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3–10.
13. Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airways pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 454–459.
14. Vestbo J. Epidemiological studies in mucus hypersecretion. In: Chadwick D.J., Goode J.A., eds. Novartis foundation symposium 248: mucus hypersecretion in respiratory disease. Malden: Wiley; 2002. 277–282.
15. Burgel P.R., Nadel J.A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1068–1081.
16. Randell S.H., Boucher R.C. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35: 20–28.



17. Innes A.L., Carrington S.D., Thornton D.J. et al. Ex vivo sputum analysis reveals impairment of protease-dependent mucus degradation by plasma proteins in acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 203–210.
18. Lethem M.I., James S.L., Marriott C., Burke J.F. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 19–23.
19. Tomkiewicz R.P., Kishioka C., Freeman J., Rubin B.K. DNA and actin filament ultrastructure in cystic fibrosis sputum. In: Baum G.L., Priel Z., Roth Y. et al., eds. *Cilia, mucus, and mucociliary interactions*. New York: Dekker; 1998. 333–341.
20. Shah S.A., Santiago P., Rubin B.K. Quantification of biopolymer filament structure. *Ultramicroscopy* 2005; 104: 244–254.
21. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
22. James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 134–155.
23. Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways. *Respir. Physiol.* 1970; 8: 191–203.
24. van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–L296.
25. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 219–242.
26. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E. et al. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 1988; 43: 585–590.
27. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.
28. Gillissen A. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir. Med.* 1998; 92: 609–623.
29. Curran D.R., Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2010; 42: 268–275.
30. Woodruff P.G., Wolff M., Hohlfeld J.M. et al. Safety and efficacy of an inhaled epidermal growth factor receptor inhibitor (BIBW 2948 BS) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 438–445.
31. Singer M., Martin L.D., Vargaftig B.B. et al. A MARCKS-related peptide blocks mucus hypersecretion in a mouse model of asthma. *Nature Med.* 2004; 10: 193–196.
32. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013–2018.
33. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1271–1274.
34. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 19 (3): JulCD001287.
35. Rensch H., Seefeld H. Surfactant-mucus interaction. In: Robertson B., Van Golde L.M., Batenburg J.J., eds. *Pulmonary surfactant*. Amsterdam: Elsevier; 1984. 203–214.
36. Haagsman H.P., Van Golde L.M. Lung surfactant and pulmonary toxicology. *Lung* 1985; 163: 275–303.
37. Jarstrand C. Role of surfactant in the pulmonary defence system. In: Robertson B., Van Golde L.M., Batenburg J.J., eds. *Pulmonary surfactant*. Amsterdam: Elsevier; 1984. 188–201.
38. Disse B.G. The pharmacology of ambroxol-review and new results. *Eur. J. Respir. Dis.* 1987; Suppl.153: 255–262.
39. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur. J. Med. Res.* 2008; 13: 557–562.
40. Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Ш.У. Эффективность амброксола (Лазолвана®) у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология* 2009; 1: 73–76.
41. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р., Петряков В.В. и др. Влияние муколитической терапии на продукцию активных форм кислорода в крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Тер. арх.* 2010; 3: 29–32.
42. 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: 736–742.
43. Li F., Wang W., Hu L. et al. Effect of ambroxol on pneumonia caused by pseudomonas aeruginosa with biofilm formation in an endotracheal intubation rat model. *Chemotherapy* 2011; 57: 173–180.
44. Lu Q., Yu J., Yang X. et al. Ambroxol interferes with Pseudomonas aeruginosa quorum sensing. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 36: 211–215.
45. Xia D.-H., Xi L., Xv C. et al. The protective effects of ambroxol on radiation lung injury and influence on production of transforming growth factor  $\beta_1$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Med. Oncol.* 2010; 27: 697–701.
46. Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G. 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.
47. 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: 246–249.
48. 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.

**Информация об авторе**

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: 8 (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

Поступила 01.07.11  
 © Авдеев С.Н., 2011  
**УДК 616.24-036.12-085.234**