

Значение мукоактивных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких

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

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 (откашливаемый) 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 ± 11 лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) – 50 ± 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 (≥ 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-

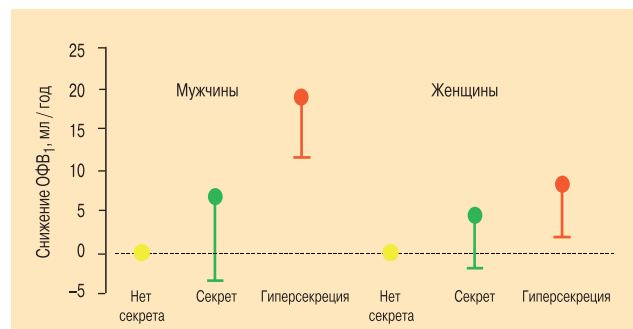


Рис. 1. Влияние гиперпродукции мокроты на ежегодное снижение ОФВ₁ у больных ХОБЛ [9]

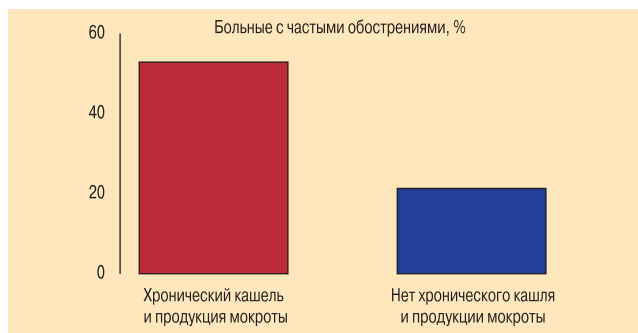


Рис. 2. Хронический кашель и продукция мокроты как факторы риска частых обострений у больных ХОБЛ [10]

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

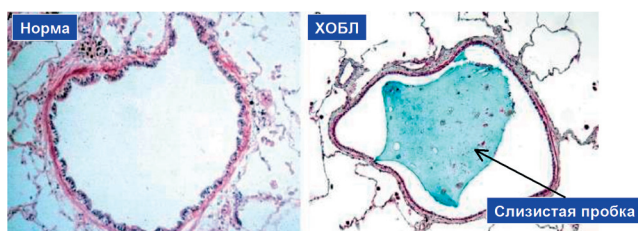


Рис. 3. Слизистая пробка в просвете малых дыхательных путей у больных ХОБЛ [21]

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
Муколитики	
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
Мукокинетики	
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
Экспекторанты	
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
Мукорегуляторы	
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 непрямыми 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]. Непрямые 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 ОФВ₁ — 44 %_{долж.}). 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

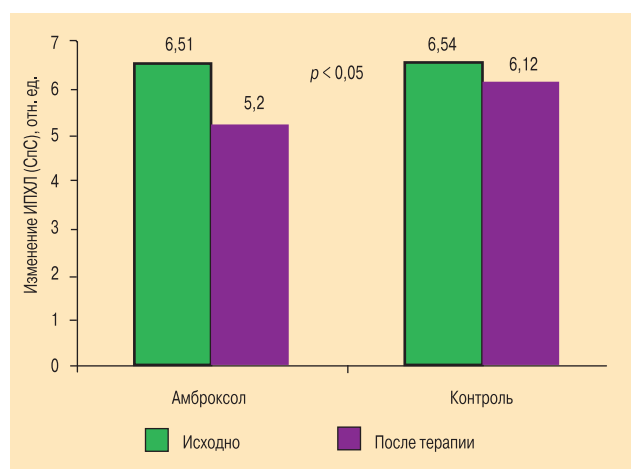


Рис. 4. Влияние терапии амброксомом на продукцию активных форм кислорода у больных ХОБЛ [41]

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 α_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- γ) и отношение INF- γ 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- β_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- α : 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.

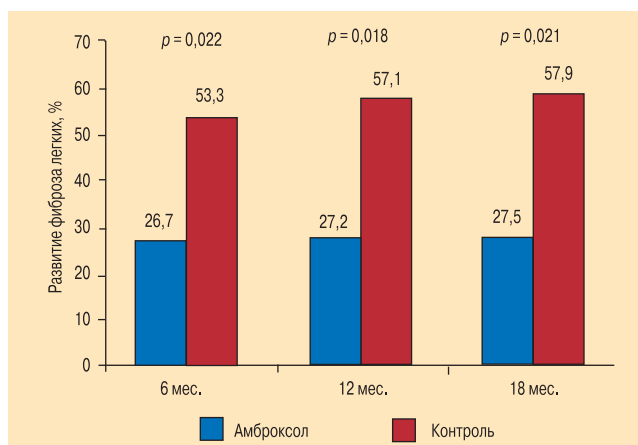


Рис. 5. Протективный эффект амброксола при лучевой терапии [45]

Таблица 2
Свойства амброксола

Стимулирует выработку сурфактанта
Стимулирует продукцию жидкого секрета подслизистыми железами
Улучшает мукоцилиарный транспорт
Вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов
Повышает концентрацию антибиотиков (β -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 ± 9 лет, средний ОФВ₁ — < 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; $p < 0,01$), ОФВ₁ (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.

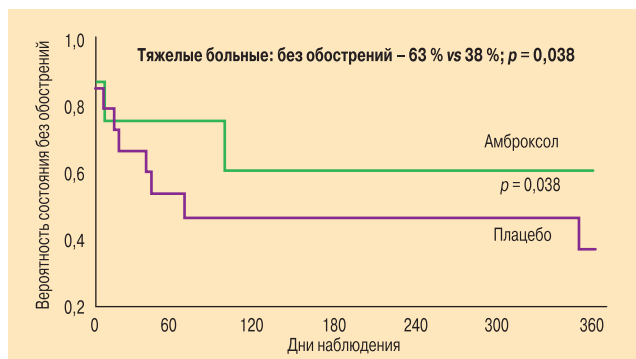


Рис. 6. Амброксол и риск развития обострений у больных ХОБЛ [48]

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 ОФВ₁ от 60 до 80 % долж. и с ≥ 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
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. Surfatant-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 β_1 and tumor necrosis factor α . *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., Ponticiello 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