

УДК 616.24-008.4:615.233/.235

М. М. КОЧУЄВА, І. І. ГРЕК, Г. І. КОЧУЄВ, А. В. РОГОЖИН
/Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна/

Сучасний погляд на муколітичну терапію

Резюме

У статті представлені сучасні наукові дані про комплексний лікувальний ефект нової унікальної форми випуску амброксолу – Респікс® Спрей, про його високу муколітичну та мукокінетичну активність з вираженою відхаркувальною, протизапальною і антиоксидантною дією. Наведене наукове обґрунтування клінічних перспектив застосування даного лікарського засобу: здатність стимулювати синтез сурфактанту та місцевий імунітет слизових оболонок респіраторного тракту, а також значно знижувати інтенсивність болю в горлі.

Ключові слова: муколітик, амброксол, нова форма випуску

Альвеолярна мембрана легень є найбільшою за площею епітеліальною поверхнею людського організму, яка під час дихання постійно зазнає впливу величезної кількості інфекційних чинників, органічних і неорганічних сторонніх часток, які надходять із зовнішнього середовища. Ефективний бар'єр організму від чужорідних агентів забезпечують складні системи захисту, які поділяються на вроджену (неспецифічну) і набуту (адаптивну, специфічну) імунні відповіді. Система вродженої імунної відповіді представлена механічним захистом, антимікробними пептидами, що генеруються в дихальних шляхах, сурфактантом, фагоцитарним захистом та забезпечується альвеолярними макрофагами і поліморфно-ядерними лейкоцитами, які рекрутуються до легень у відповідь на легеневу інфекцію. Вроджена імунна система завжди активна і реагує відразу, вона готова розпізнавати та інактивувати мікробні продукти, які потрапляють у легені та інші тканини. Специфічність вродженої відповіді доволі широка і заснована на розпізнаванні спільного спектра білків різних мікробних агентів. Адаптивна імунна система специфічно реагує на сигнали вродженої імунної системи, виробляючи високоафінні антитіла до специфічних пептидних послідовностей, що представлені на спеціалізованих антиген-презентуючих клітинах. Ці антитіла опсонізують мікроби і віруси та сприяють їх руйнуванню лейкоцитами в тканинах і лімфатичних вузлах. Цитокіни та фактори росту, які продукуються макрофагами і дендритними клітинами вродженої імунної системи, управляють реакціями спеціалізованих антитіл адаптивної імунної системи. Адаптивна імунна система має компонент пам'яті, відсутній у вродженій імунній системі. Разом вроджена і адаптивна імунні системи забезпечують своєчасну і адекватну реакцію на цілий ряд чужорідних агентів [25, 48].

Механічний захист являє собою фізичні бар'єри, що перешкоджають вторгненню до легень інфекційних агентів. Частинки діаметром понад 5 мкм зазвичай затримуються у верхніх дихальних шляхах, коли повітря послідовно проходить крізь волоски порожнини носа, звивисті канали носоглотки, голосову щілину, трахею, гілки бронхів і бронхіол [26]. Мукоциліарна ковдра, яка вистилає поверхню дихальних шляхів, містить складні глікопротеїни (муцини), які затримують мікроорганізми. Ці захоплені частинки потім евакуюються циліарним рухом, який просуває слиз до ротоглотки для подальшого проковтування або відкашлювання. Зазвичай частинки діаметром менше 5 мкм обходять цей захист і

отримують доступ до термінальних відділів дихальних шляхів. Це особливо актуально в патогенезі легеневої інфекції, адже більшість бактерій і мікобактерій знаходяться в цьому діапазоні розмірів. Отже, необхідні додаткові захисні механізми для підтримки стерильності легень. Клітини верхніх і нижніх дихальних шляхів продукують різні антимікробні молекули, які або мають пряму антимікробну активність, або сприяють усуненню інфекційних патогенів фагоцитами. До них належать лізоцим, комплемент, імуноглобулін А і G, фібронектин, лактоферин, трансферин, ліпополісахаридозв'язувальний білок, дефензини, кателіцидини і колектини (білки сурфактанту А і D) [9, 25, 26, 48].

У «механічному» захисті легень від бактеріальної та вірусної інфекції важливу роль відіграє сурфактант [32]. Ефективний кліренс патогенних мікроорганізмів є основним вродженим захисним механізмом легень і вимагає підтримки належного об'єму рідини на поверхні дихальних шляхів для полегшення биття війок і оптимізації мукоциліарного кліренсу [11, 27]. Якщо слизовий шар занадто товстий або надмірно зневоднений, бактерії потрапляють до пастки, залишаються нерухомими і виробляють фактори вірулентності, що сприяють інфекції [29, 45, 46]. Більше того, як наслідок бактеріальної інфекції лейкоцити мігрують *in situ*, де відбувається їх дегенерація з виділенням дезоксирибонуклеїнової кислоти, що сприяє збільшенню в'язкості мокротиння. Сурфактант перешкоджає адгезії епітеліального бронхоальвеолярного секрету до епітеліальних клітин дихальних шляхів, що забезпечує адекватні реологічні властивості секрету і сприяє ефективному кліренсу слизової оболонки [32].

Основною складовою в структурі загальної захворюваності, особливо у дітей і людей похилого віку, є гострі респіраторні інфекції (ГРІ) [15]. Клінічний синдром ГРІ включає безліч симптомів, які найчастіше пов'язані з кашлем, нежитем і лихоманкою. Причиною переважної більшості випадків (понад 90 %) є вірусна інфекція (ГРВІ) та тільки менше ніж у 10 % випадків етіологічним фактором є бактерії. Зазвичай терапія ГРВІ є симптоматичною. Лікування може включати жарознижувальні і знеболювальні препарати, муколітики, відхаркувальні й протинабрякові засоби [19]. Незважаючи на вірусну етіологію, в терапії ГРВІ часто використовують антибактеріальні препарати. Лікарі загальної практики роблять вибір на користь антибіотиків, вважаючи, що це допоможе швидко послабити симптоми, зменшити тривалість хвороби

або запобігти подальшим ускладненням, таким як гострий бронхіт, пневмонія або гострий середній отит. Ці переконання помилкові. Дані систематичних оглядів стверджують, що у більшості пацієнтів ГРВІ є самообмежувальним станом, який вимагає тільки симптоматичного лікування, тоді як лікування антибіотиками з більшою ймовірністю може завдати шкоди здоров'ю пацієнта [12].

Найчастішою респіраторною інфекцією в практиці фахівців первинної ланки є гострий бронхіт. Його діагностують практично у половини пацієнтів, що звертаються до лікаря зі скаргами на кашель. Гострий бронхіт – гостре дифузне запальне захворювання бронхів, переважно вірусного походження, провідною клінічною ознакою якого є кашель (продуктивний або непродуктивний), що триває, як правило, не більше 2–3 тижнів [4].

Збудники бронхіту потрапляють до бронхів переважно з повітрям, але можливі також гематогенний і лімфогенний шляхи проникнення. Це призводить до появи набряку і гіперемії слизової оболонки бронхів з утворенням слизового або слизово-гнійного секрету. Гострий бронхіт, викликаний бактеріальною флорою, проявляється на тлі інфекційної патології верхніх дихальних шляхів – риніту або ларингіту. Найважливіший симптом бронхіту – гострий сухий кашель, який має, як правило, нападаподібний характер [1, 8]. З погляду фізіології, кашель – компенсаторний механізм, що розвивається при неефективності мукоциліарного кліренсу і спрямований на санацію дихальних шляхів [1, 39].

Протягом розвитку запальних змін слизової оболонки бронхіального дерева відбуваються патофізіологічні зміни механізмів продукування та формування мокротиння. Так, на початку захворювання слизова оболонка бронхів у відповідь на вплив патологічного агента реагує розвитком місцевого запального процесу, що супроводжується підвищенням активності серозних підслизових залоз. У результаті відбувається збільшення продукції бронхіального секрету з низькою в'язкістю і підвищеною рухомістю [3]. При подальшому розвитку патологічного процесу відбувається перебудова слизової оболонки трахеобронхіального дерева (ТБД). Відзначається збільшення кількості келихоподібних клітин, у тому числі за рахунок трансформації клітин Клара, підвищується активність слизоутворювальних клітин. У результаті закономірно зростає в'язкість мокротиння. При бактеріальних інфекціях така мокрота швидко трансформується зі слизової у слизисто-гнійну і гнійну з високим вмістом нейтральних муцинів у секреті, за рахунок яких відбувається подальше підвищення її в'язкості. Активність протеолітичних ферментів лейкоцитів і бактеріальних агентів підвищує адгезію мокротиння до слизової оболонки ТБД. Підвищені в'язкість і адгезія мокротиння ускладнюють рух війок миготливого епітелію, блокуючи мукоциліарний кліренс (рух мокротиння сповільнюється або зовсім зникає). Стагнація дренажної функції сприяє колонізації мікроорганізмами, пролонгуванню запального процесу, розвитку бронхіальної обструкції, вентиляційно-перфузійним порушенням і формуванню стійкого оксидативного стресу. Надлишок бронхіального секрету знижує активність місцевого імунітету, зокрема, пригнічується синтез секреторного IgA [3, 32].

Порушення мукоциліарного кліренсу створює сприятливе середовище для утворення бактеріальних біоплівок, за формування яких у респіраторному тракті найчастіше відповідалі *H. influenzae* (30–70%), *S. pneumoniae* і *M. catarrhalis* [5]. Формування біоплівки здебільшого пов'язане з подальшим розвитком хронічних або рецидивних інфекцій. Бактеріальні біоплівки – це складно організовані мікробні спільноти бактеріальних клітин, прикріплених до поверхні слизової оболонки і оточених великим позаклітин-

ним матриксом, що утворений з полісахаридів і білків. Резистентність біоплівок до антибіотиків не є генотипічною; навпаки, вона пов'язана з різноманітним клітинним складом і / або здатністю кожної клітини, що міститься у біоплівці, переходити в захищений фенотипічний стан, який послаблює або нівелює дію антибіотика. Біоплівки схильні до трансформації після періодичного впливу на них антимікробних агентів, що сприяє збільшенню їх стійкості. Біоплівки відіграють важливу роль у трансформуванні гострого бронхіту в персистентну або хронічну форму, а також у розвитку пневмонії, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і бронхоектатичної хвороби. Вважають, що утворення біоплівок відбувається щонайменше при 60% усіх хронічних і / або рецидивних інфекцій [33].

Інфекції, пов'язані з біоплівками, наразі є серйозною проблемою медицини, оскільки вони стійкі до імунного захисту людини і погано реагують на сучасну антибактеріальну терапію. Мікроорганізми біоплівок більш стійкі до антибіотиків: мінімальна інгібувальна концентрація антибактеріальних препаратів для них повинна бути в 100–1000 разів вищою, ніж для планктонних бактеріальних форм [6, 23]. Стійкості бактеріальних колоній до антибіотиків сприяють різні чинники. По-перше, антибіотики погано проникають всередину біоплівки. По-друге, бактерії можуть перебувати в недіючому (дормантному) стані всередині біоплівки через нестачу поживних речовин і кисню, отже вони можуть набувати стійкості до антибактеріальних препаратів, механізм дії яких обмежений метаболічно активними мікроорганізмами. Бактерії у біоплівках захищені від основних компонентів вродженої імунної системи людини: катіонних і аніонних антибактеріальних пептидів, поліморфноядерних лейкоцитів та фагоцитозу [40]. При цьому вони сприяють хемотаксису нейтрофілів і викликають виражену запальну відповідь у навколишніх тканинах, але дегрануляція, утворення H_2O_2 і утворення псевдоподій цими фагоцитами всередині біоплівки порушені [6, 17]. Формування біоплівки сприяє активації комплементу, але захищає бактерії від IgG і від нейтрофіл-залежного знищення [7, 20]. Оскільки антибіотикотерапія при лікуванні біоплівок інфекцій малоефективна, максимальні зусилля слід спрямовувати на запобігання утворенню біоплівок.

Профілактика утворення біоплівок у пацієнтів полягає в заходах, спрямованих на зниження в'язкості слизу і активацію його евакуації. В'язкість слизу може бути зменшена за допомогою муколітичних засобів. Один з муколітиків, який найширше використовують у клінічній практиці, – амброксолу гідрохлорид. Цей препарат має виражену протизапальну, муколітичну, мукокінетичну, місцеву анестезувальну, противірусну, антиоксидантну дію, специфічну антибіоплівову активність, а також підвищує концентрацію сурфактанту – основного фактора захисту легень.

Через те, що мукоактивні препарати призначають пацієнтам з гострими та хронічними інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів, у дослідженнях вивчався можливий прямий вплив цих молекул на респіраторні віруси і бактерії. «Класичною» фармакологічною властивістю амброксолу є стимуляція вироблення сурфактанту [32]. Один із компонентів сурфактанту (апопротеїн-А) зв'язується з мононуклеарними фагоцитами і посилює фагоцитарну активність цих клітин щодо часток, опсонізованих імуноглобуліном і комплементом [38]. Крім того, сурфактант є потенційним ендogenousним інгібітором протеолітичної активації і розмноження вірусу грипу, що пов'язано з вивільненням інгібітора слизової протеази та IgA і IgG [18, 47]. При вірусних інфекціях також можуть бути корисні й антиоксидантні властивості амброксолу. Дійсно, деякі віруси, в тому числі грипу та респіраторно-синцитіальний вірус,

сприяють дисбалансу внутрішньоклітинного окисно-відновного стану. Модулюючи оксидативний вибух активованих фагоцитарних клітин, амброксол може запобігати виснаженню антиоксидантів і зменшувати негативні ефекти тривалого окислювального стресу в тканинах [24].

Останні дані показують, що амброксол порушує структурну цілісність бактеріальних біоплівки [21]. Хоча механізм цього впливу залишається значною мірою невідомим, проте встановлено, що цей препарат впливає на всі етапи розвитку біоплівки (оборотна адгезія, необоротна адгезія, дозрівання і відкріплення) за допомогою декількох механізмів, включаючи прямий антагонізм адгезії, інгібування синтезу альгінату і вплив на мікробні взаємодії бактерій (почуття кворуму) всередині біоплівки [21, 22, 28]. Інгібувальний ефект амброксолу не обмежується бактеріальними біоплівками, а поширюється також і на грибові [34].

Вищезазначені ефекти амброксолу на формування біоплівки припускають, що цей препарат може перешкоджати її утворенню і запобігати розвитку біоплівкозалежних пневмоній. Відомо, що амброксол збільшує концентрацію антибіотиків, таких як офлоксацин, ампіцилін, амоксицилін і еритроміцин, у тканинах бронхів і в бронхоальвеолярній рідині [14, 31, 37, 44], що збільшує ефективність антибактеріальної терапії.

Ключовим механізмом запобігання утворенню біоплівки є посилення мукоциліарного кліренсу, і амброксол має вельми виражені в цьому відношенні ефекти. Амброксол не є тільки муколітичним препаратом. Він традиційно класифікується як мукокінетичний лікарський засіб, тобто такий, що збільшує транспорт слизу в дихальних шляхах, як, наприклад, це роблять бронхолітичні β_2 -агоністи і сурфактант. Механізм, відповідальний за мукокінетичні ефекти амброксолу, обговорювався протягом багатьох років. Відомо, що амброксол може впливати на в'язкість слизу не тільки за допомогою прямого впливу на стан відновлення білків слизу, а й шляхом впливу на іонні канали через мембрану епітеліальних клітин дихальних шляхів. У нормальних умовах мукоциліарний кліренс залежить від тонкого рідкого шару (поверхнева рідина дихальних шляхів), який утворюється на поверхні епітелію дихальних шляхів завдяки узгодженим діям різних іонних каналів і транспортерів. Доведено, що амброксол може впливати на мукоциліарний кліренс, діючи на декількох рівнях на всі іонні канали та транспортери, які беруть участь у формуванні поверхневої рідини дихальних шляхів [6].

Крім добре відомих секретолітичного і секретомоторного ефектів, амброксолу гідрохлорид має сильну місцеву анестезувальну дію. Було показано, що амброксол впливає на трансепітеліальний транспорт Na^+ в стінці трахеї (отже, викликає гіперполяризацію при механічній стимуляції поверхні слизової оболонки стінки трахеї); фактично він чинить двоспрямований вплив на трансмембранний транспорт Na^+ , що свідчить про часткові агоністичні властивості на рівні мембранних рецепторів. Згодом було показано, що амброксол блокує гіперполяризовані нейронні натрієві канали. Це блокування оборотне, залежить від концентрації і, крім того, від способу використання [36].

При різних запальних станах ефективно лікування болю все ще обмежене відносно невеликою кількістю доступних ефективних анальгетиків, які забезпечують фармакологічне інгібування збудливості периферійних сенсорних нейронів при відсутності серйозних побічних ефектів. У дихальних шляхах подразники виявляються і кодуються нейронами С-волокна, які для перенесення нейронного сигналу використовують потенціал-залежні Na^+ канали [30, 32]. Експериментально доведено, що амброксол має глибокий вплив

на нейронні потенціал-залежні Na^+ та Ca^{2+} канали і здатен ефективно зменшувати біль, пов'язаний з хронічним запаленням. При цьому він не чинить побічної дії на центральну нервову систему, адже при клінічно значущих концентраціях у плазмі амброксол або не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, або його рівень у мозку занадто низький, щоб викликати побічні ефекти [32, 42].

Амброксол має властивості, що нагадують властивості місцевих анестетиків, і порядок потенції, який можна порівняти з місцевим анестетиком бупівакаїном, у зв'язку з чим він блокує потенціал-залежні Na^+ канали сенсорних нейронів з перевагою до каналів, резистентних до тетродотоксину [41]. Пригнічення функції саме резистентних до тетродотоксину Na^+ каналів за допомогою фармакологічного блокування ефективно для зниження запального, судинного та невропатичного болю [16].

Порівняно з іншими блокаторами потенціал-залежних Na^+ каналів, ефективність амброксолу, як антагоніста, досить висока, в 55, 39 і 13 разів вища, ніж у бензокаїну, лідокаїну або мексилетину відповідно [35, 43]. Виражена здатність амброксолу блокувати потенціал-залежні Na^+ канали в поєднанні з доброю біодоступністю й відсутністю серйозних побічних ефектів робить його досить актуальним у лікуванні гострого і хронічного болю [13, 45].

Серед представлених на фармацевтичному ринку монопрепаратів з діючою речовиною амброксолу гідрохлориду слід звернути увагу на Респікс® Спрей – єдиний в Україні 5 % розчин амброксолу в формі дозованого спрею. Виробник Респікс® Спрей – Франція Фармасьютічі Індустрія Фармако Біолоджіка С.р.л., Італія – сертифікований за стандартами GMP.

Респікс® Спрей, завдяки своєму складу та формі випуску, має мукоадгезивні властивості. Концентрація активної речовини у розчині в 8 разів вища, ніж у традиційних формах, що дає Респікс® Спрею переваги, які недоступні для низькоконцентрованих форм випуску.

За даними наших спостережень за пацієнтами, які отримували Респікс® Спрей, встановлено, що він забезпечує стійку прихильність до лікування завдяки ефективності, зручності застосування та смаковим характеристикам. Рекомендована стандартна доза становить три струмені спрею тричі на добу, що відповідає 90 мг амброксолу гідрохлориду на добу. Один струмінь спрею еквівалентний 0,2 мл розчину та містить 10 мг амброксолу гідрохлориду. Завдяки простоті та гнучкості режиму дозування можна легко підбирати індивідуальну схему лікування для кожного пацієнта [2].

Інноваційний спосіб доставки діючої речовини – безконтактне розпилення спрею на слизову оболонку – забезпечує ефективне всмоктування діючої речовини та захист розчину від контамінації. Абсорбція препарату починається вже на рівні слизової оболонки порожнини рота. Це значно знижує втрату активності після пресистемного метаболізму, забезпечує швидкий початок дії (протягом 30 хвилин) і тривалість терапевтичного ефекту до 12 годин.

Комплексна мукокінетична дія Респікс® Спрею виражається в стимуляції продукції сурфактанту і збільшенні частоти биття віїнок [7], що сприяє швидкому відновленню ефективності роботи механізму санації респіраторного тракту і усуненню мукостазу. Як наслідок, знижується ризик розвитку ускладнень і переходу патологічного процесу в термінальні відділи респіраторного тракту.

При терапії інфекційних захворювань дихальних шляхів також слід приділяти увагу симптоматичній терапії болю в горлі, на який скаржаться практично всі пацієнти. Спрей-препарати, як прави-

ло, краще підходять для лікування місцевих захворювань ротової порожнини і глотки. Обприскування розчинами ротової порожнини і глотки забезпечує прямий доступ до зони запалення, на відміну від розсмоктування солідних форм. Результати багаточентрового рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження ефективності, безпечності та переносимості знеболювання при гострому неускладненому фарингіті з використанням амброксолу гідрохлориду у вигляді дозованого спрею показали, що розчин, який містить 10 мг амброксолу в кожному розпиленні, статистично вірогідно послаблює біль, порівняно не тільки з плацебо, а й з низькоконцентрованими розчинами амброксолу [49]. Перевагою над іншими засобами дослідники вважають прояв ефекту вже через 15 хвилин після прийому і зниження інтенсивності болю впродовж до 3 годин після першої дози. Емпіричне порівняння зі спреями, які містять лідокаїн, показало, що ефект Респікс® Спрею триває до 4 разів довше. При цьому знеболювання не супроводжується відчуттям оніміння і не порушує функцію ковтання.

При застосуванні у власній клінічній практиці ми відмітили, що Респікс® Спрей також має досліджений С. de Mey та ін. [49] анестезувальний ефект амброксолу – знижує больову чутливість у горлі. Знеболювальний ефект пояснюється подвійним механізмом: безпосередньою анестезувальною дією амброксолу внаслідок блокування проведення больового імпульсу; протизапальною (опосередкованою) дією внаслідок зменшення вивільнення медіаторів запалення. До того ж, левоментол, який входить до складу препарату, має власний відволікаючий ефект, сприяє зменшенню вираженості першіння в горлі. Амонію гліциризинат (екстракт кореня солодки) – допоміжний компонент Респікс® Спрею, має протівірусну і кортикостероїдоподібну дію, що також може посилювати антиноцицептивний та протизапальний ефект амброксолу.

Вищеперераховані фармакологічні ефекти амброксолу, амонію гліциризинату та левоментолу дозволяють очікувати додаткову користь при застосуванні Респікс® Спрею у пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів, що супроводжуються болем у горлі. Респікс® Спрей, завдяки своєму складу, має високий профіль безпеки і може застосовуватися у широкого кола пацієнтів.

Підсумовуючи вищенаведене можна стверджувати, що Респікс® Спрей має комплексний лікувальний ефект: високу муколітичну та мукокінетичну активність з вираженою відхаркувальною, протизапальною і антиоксидантною дією. Компоненти Респікс® Спрею стимулюють синтез сурфактанту і місцевий імунітет слизових оболонок респіраторного тракту. Респікс® Спрей має високу біодоступність і добре переноситься. Він є препаратом вибору не тільки для патогенетичної терапії кашлю при захворюваннях респіраторної системи, а й для випадків, що супроводжуються виразним болем у горлі.

Список використаної літератури

1. Бенца Т. М. Фармакотерапія острого бронхита / Т. М. Бенца // Ліки України. – 2018. – С. 19–22.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей [Електронний ресурс] : Інформаційний фонд «Державний реєстр лікарських засобів України» / ДЕЦ МОЗ України. Режим доступу: <http://www.drz.com.ua/>.
3. Симонова О. І. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолван®): от чего зависит эффективность препарата? / О. И. Симонова // Педиатрия. – 2011. – С. 128–133.
4. Якимова С. С. Острый бронхит в амбулаторной практике: особенности терапии / С. С. Якимова // Медицинский совет. – 2012. – № 1. – С. 32–35.
5. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections / F. Blasi, C. Page, G. M. Rossolini [et al.] // Respiratory Medicine. – 2016. – No. 117. – P. 190–197.
6. Biofilm-dependent airway infections: A role for ambroxol? / M. Cataldi, V. Sblendario, A. Leo, O. Piazza // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – No. 28 (2). – P. 98–108.
7. Comparative antibody-mediated phagocytosis of Staphylococcus epidermidis cells grown in a biofilm or in the planktonic state / N. Cerca, K. K. Jefferson, R. Oliveira [et al.] // Infect. Immun. – 2006. – No. 74. – P. 4849–4855.
8. Çolak Y. Diagnosing and treating cough / Y. Çolak // Ugeskr. Laeger. – 2013. – No. 175 (7). – P. 418–424.
9. Coonrod J. The role of extracellular bactericidal factors in pulmonary host defense / J. Coonrod // Semin. Respir. Infect. – 1986. – No. 1. – P. 118–129.
10. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat / C. de Mey, H. Peil, S. Kolsch [et al.] // Arzneimittelforschung Drug. Res. – 2008. – No. 58. – P. 557–568.
11. Disse B. G. Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments / B. G. Disse, H. W. Ziegler // Respiration. – 1987. – No. 51 (Suppl 1). – P. 15–22.
12. Fahey T. Systematic review of the treatment of upper respiratory tract infection / T. Fahey, N. Stocks, T. Thomas // Archives of Disease in Childhood. – 1998. – No. 79 (3). – P. 225–230.
13. Ambroxol, a Nav1.8-preferring Na(+) channel blocker, effectively suppresses pain symptoms in animal models of chronic, neuropathic and inflammatory pain / W. Gaida, K. Klinder, K. Arndt, T. Weiser // Neuropharmacology. – 2005. – No. 49. – P. 1220–1227.
14. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid / R. Gené, J. J. Poderoso, C. Corazza [et al.] // Arzneimittelforschung. – 1987. – No. 37. – P. 967–968.
15. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Q. Hao, Z. Lu, B. R. Dong [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011.
16. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat / M. F. Jarvis, P. Honore, C. C. Shieh [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – No. 104 (8). – P. 520–525.
17. Compromised host defense on Pseudomonas aeruginosa biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions / A. J. Jesaitis, M. J. Franklin, D. Berglund [et al.] // J. Immunol. – 2003. – No. 171. – P. 4329–4339.
18. Pulmonary surfactant is a potential endogenous inhibitor of proteolytic activation of Sendai virus and influenza A virus / H. Kido, K. Sakai, Y. Kishino, M. Tashiro // FEBS Lett. – 1993. – No. 322. – P. 115–119.
19. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections / D. King, B. Mitchell, C. P. Williams, G. K. Spurling // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015.
20. Biofilm formation induces C3a release and protects Staphylococcus epidermidis from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing / S. A. Kristian, T. A. Birkenstock, U. Sauder [et al.] // J. Infect. Dis. – 2008. – No. 197. – P. 1028–1035.
21. Effects of ambroxol on alginate of mature Pseudomonas aeruginosa biofilms / F. Li, J. Yu, H. Yang [et al.] // Curr Microbiol. – 2008. – No. 57. – P. 1–7.
22. Ambroxol interferes with Pseudomonas aeruginosa quorum sensing / Q. Lu, J. Yu, X. Yang [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2010. – No. 36. – P. 211–215.
23. Mah T-F. C. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents / T-F. C. Mah, G. A. O'Toole // Trends Microbiol. – 2001. – No. 9. – P. 34–39.
24. Malerba M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update / M. Malerba, B. Ragnoli // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2008. – No. 4. – P. 1119–1129.
25. Martin T. R. Innate Immunity in the Lungs / T. R. Martin // Proceedings of the American Thoracic Society. – 2005. – No. 2 (5). – P. 403–411.
26. Mercer R. R. Normal anatomy and defense mechanisms of the lung / R. R. Mercer, J. D. Crapo // Baum G. L., Crapo J. D., Celli B. R., Karilnsky J. B. eds. Textbook of pulmonary diseases. – 6th ed. – Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1998. – P. 23–45.
27. Acute regulation of the epithelial sodium channel in airway epithelia by proteases and trafficking / M. M. Myerburg, P. R. Harvey, E. M. Heidrich [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2010. – No. 43. – P. 712–719.
28. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae / C. T. Ndour, K. Ahmed, T. Nakagawa [et al.] // Microb. Pathog. – 2001. – No. 30. – P. 121–127.
29. Effect on the mucociliary clearance of ambroxol administered via inhalation: preliminary observations / D. Olivieri, M. Del Donno, A. Annicelli, F. Palmieri // Arch Monaldi. – 1983. – No. 38. – P. 135–140.
30. Ossipov M. H. Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain / M. H. Ossipov, F. Porreca // NeuroRx. – 2005. – No. 2. – P. 650–661.
31. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation / F. Paganin, O. Bouvet, P. Chanez [et al.] // Biopharm. Drug. Dispos. – 1995. – No. 16. – P. 393–401.

32. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood / D. Paleari, G. A. Rossi, G. Nicolini, D. Olivieri // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2011. – No. 6 (11). – P. 1203–1214.
33. Pintucci J. P. Biofilms and infections of the upper respiratory tract / J. P. Pintucci, S. Corno, M. Garotta // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2010. – No. 14 (8). –P. 683–690.
34. Ambroxol influences voriconazole resistance of *Candida parapsilosis* biofilm / G. Pulcrano, D. Panellis, De Domenico [et al.] // *FEMS Yeast Res.* – 2012. – No. 12. –P. 430–438.
35. The tetrodotoxin resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice / C. Roza, J. M. Laird, V. Souslova [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – No. 550. – P. 921–926.
36. Local Anaesthetic Properties of Ambroxol Hydrochloride Lozenges in View of Sore Throat / A. Schutz, H.-J. Gund, U. Pschorn [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 2011. – No. 52 (03). – P. 194–199.
37. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin / J. Spatola, J. J. Poderoso, J. C. Wiemeyer [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 1987. – No. 37. – P. 965–966.
38. Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to C1q, can enhance FcR- and CR1-mediated phagocytosis / A. L. Tenner, S. L. Robinson, J. Borchelt, J. R. Wright // *J. Biol. Chem.* – 1989. – No. 263. – P. 923–928.
39. The diagnosis and treatment of acute cough in adults / F. Holzinger, S. Beck, L. Dini [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – No. 111 (20). – P. 356–363.
40. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system / C. Vuong, J. M. Voyich, E. R. Fischer [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2004. No. 6. – P. 269–275.
41. Weiser T. Inhibition of tetrodotoxin (TTX)-resistant and TTX-sensitive neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol / T. Weiser, N. Wilson // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – No. 62. – P. 433–438.
42. Weiser T. Ambroxol: a CNS drug? / T. Weiser // *CNS Neurosci. Ther.* – 2008. – No. 14. – P. 17–24.
43. Weiser T. Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav1.2 channels / T. Weiser // *Neurosci Lett.* – 2006. – No. 395. –P. 179–184.
44. Wiemeyer J. C. Influence of ambroxol on the bronchopulmonary level of antibiotics / J. C. Wiemeyer // *Arzneimittelforschung*. – 1981. – No. 31. – P. 974–976.
45. Action of N-acylated ambroxol derivatives on secretion of chloride ions in human airway epithelia / T. Yamada, Y. Takemura, N. Niisato [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2009. – No. 380. – P. 586–590.
46. Yamaya M. Ion transport by cultures of human tracheobronchial submucosal glands / M. Yamaya, W. E. Finkbeiner, J. H. Widdicombe // *Am. J. Physiol.* – 1991. – No. 261 (6 Pt 1). –P. 485–490.
47. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels / B. Yang, D. F. Yao, M. Ohuchi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – No. 19. – P. 952–958.
48. Innate immunity and pulmonary host defense / P. Zhang, W. R. Summer, G. J. Bagby, S. Nelson // *Immunological Reviews*. – 2000. – No. 173 (1). – P. 39–51.
49. Efficacy and Safety of an Oral Ambroxol Spray in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat / C. de Mey [et al.] // *Drug Res.* – 2015. – No. 65. – P. 658–667.

Резюме

Современный взгляд на муколитическую терапию

М. Н. Кочуева, И. И. Грек, Г. И. Кочуев, А. В. Рогожин

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

В статье представлены современные научные данные о комплексном лечебном эффекте новой уникальной формы выпуска амброксола – Респикс® Спрей, о его высокой муколитической и мукокинетической активности с выраженным отхаркивающим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Приведено научное обоснование клинических перспектив применения данного лекарственного средства: способность стимулировать синтез сурфактанта и местный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта, а также значительно снижать интенсивность боли в горле.

Ключевые слова: муколитик, амброксол, новая форма выпуска

Summary

The modern view of mucolytic therapy

M. M. Kochuieva, I. I. Grek, G. I. Kochuiev, A. V. Rohozhyn

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

In the article represents modern scientific data about complex therapeutic effect of the new unique release form of ambroxol – Respix® Spray. It has high mucolytic and mucokinetic activity with pronounced expectorant, anti-inflammatory and antioxidant effects. The scientific rationale for clinical usage prospects of this drug is given: it can stimulate ability for synthesis of surfactant and stimulate local immunity of respiratory tract mucous membranes, as well as significantly reduce the intensity of pain in the throat.

Key words: mucolytic, ambroxol, new release form