

Jaki mukolityk wybrać?

Te leki, wbrew pozorom, nie są sobie równe i nie jest wszystko jedno, który z nich wybrać. To pytanie, przed którym staje codziennie wielu lekarzy i pacjentów.

Decyduje oczywiście skuteczność i bezpieczeństwo. Co jednak, jeśli oba te parametry są porównywalne? Wtedy do podjęcia decyzji mogą skłaniać inne niż mukolityczne (czy szerzej - mukoaktywne) właściwości leku.

Ambroksol jest właśnie takim lekiem o dodatkowych, znanych już od ponad 20 lat właściwościach przeciwwirusowych i przeciwbakteryjnych, które wykorzystuje się z powodzeniem np. w zapobieganiu zaostrzeniom przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP).

Na myszach i liniach komórkowych

Zaczął się jak zwykle od badań w hodowlach komórkowych i na zwierzętach. Fundamentalne dla ustalenia tych dodatkowych właściwości pochodzą od badaczy japońskich. W pracy z 2002 r. opublikowanej w *Europa Respiratory Journal* naukowcy z Uniwersytetu w Tokushimie w niewielkim badaniu przeanalizowali postulowany ochronny wpływ ambroksolu na namnażanie wirusa grypy (szczep H3N2) w drogach oddechowych u myszy. Najpierw zainfekowano zwierzęta śmiertelną dawką tego wirusa a następnie przez 5-7 dni podawano dootrzewnowo ambroksol lub podłoże. Mierzono przede wszystkim wskaźnik przeżywalności, miano wirusa oraz stężenia czynników regulujących proliferację zarazka w drogach oddechowych. Okazało się, że ambroksol istotnie zmniejszał namnażanie wirusa i poprawiał wskaźnik przeżycia w porównaniu z samym podłożem. Autorzy podali jakie czynniki, ich zdaniem, wpływały na takie spektakularne wyniki. Były to mianowicie: nasilenia uwalniania surfaktantu, inhibitora proteiny śluzu (MPI) a także przeciwciał z klas IgA oraz IgG. Badacze podkreślali też przeciwzapalne i antyoksydacyjne właściwości ambroksolu (potwierdzone później w licznych badaniach), których wykładnikiem było przejściowe zmniejszenie wydzielania cytokin: czynnika martwicy nowotworu alfa, interferonu gamma oraz interleukiny 12 do wydzieliny dróg oddechowych. Najważniejszy wskaźnik, czyli odsetek przeżywalności, kształtował się następująco: wszystkie zwierzęta bez podawania ambroksolu zginęły w ciągu 10 dni od zakażenia H3N2, natomiast połowa myszy leczonych tym mukolitykiem przeżywała ten okres.

W innym artykule japońskich badaczy, opublikowanym w 2013 r. w *Archive of Pharmacal Research*, analizowano z kolei wpływ ambroksolu na infekcję rinowirusem 14 (RV 14) - jedną z głównych przyczyn zaostrzeń POChP. Wykorzystano w tym celu hodowlę ludzkich komórek nabłonka tchawicy uzyskanych od 33 zmarłych pacjentów. Źródłem wirusa użytego w badaniu były zakażone nim ludzkie fibroblasty pochodzenia zarodkowego. Przed zakażeniem komórek nabłonka tchawicy podawano do nich (przez 3 dni) ambroksol lub podłoże. Podobnie jak w poprzednio opisywanym badaniu mierzono miano wirusa i stężenie cytokin (w supernatancie) a także dodano pomiar ekspresji cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1), pełniących funkcję receptora dla RV14 a także replikację RNA tego wirusa. Okazało się, że wstępne potraktowanie omawianych komórek ambroksolem zmniejszało znacząco miano wirusa 12 godzin po infekcji a także stężenia cytokin (interleukiny-1beta, IL-6 oraz IL-8) jak również ekspresję ICAM-1 oraz liczbę kwaśnych endosomów, za pomocą których RNA wirusa przechodzi do cytoplazmy. Również replikacja RNA (badana w komórkach) uległa istotnemu zmniejszeniu. Badacze podają jako prawdopodobne mechanizmy obserwowanych wyników: (1) zmniejszenie ekspresji ICAM-1, (2) redukcję ilości kwaśnych endosomów. Możliwa jest także, modulacja infekcyjnego zaostrzenia POChP, poprzez zmniejszenie stężeń omawianych cytokin.

Badania prowadzone u ludzi

Logicznym stało się, że badania na zwierzętach kontynuowano później z udziałem ludzi. Niewielkim, ale obiecującą próbą kliniczną było sprawdzenie czy stosowanie ambroksolu nie zapobiega przeziębieniom i grypie. Tutaj znowu prym wiedli badacze japońscy, którzy opublikowali swoją pracę w *Clinical and Experimental Medicine* w roku 2005. Pięćdziesięciu czterech pacjentów podzielono losowo na 3 grupy: (1) otrzymujących rebamipid, (2) stosujących karbocysteinę oraz (3) przyjmujących ambroksol w dawce 45 mg na dobę. Analizie poddano okres letni (pierwszą połowę roku) oraz okres zimowy (drugą połowę). Stosowanie ambroksolu

(ale już nie karbocysteiny) istotnie zmniejszało medianę epizodów przeziębień i grypy. Trzydziestu trzech pacjentów nieszczepionych w danym roku przeciwko grypie oceniano w sezonie „zimowym”. Tutaj również podawanie ambroksolu okazało się korzystne i zmniejszało medianę liczby epizodów „przeziębieniowych”. Było to pierwsze badanie wykazujące skuteczność terapii ambroksolem u starszych osób bez chorób układu oddechowego. Jako mechanizm tego działania autorzy ponownie zaproponowali obserwowany już w innych badaniach wzrost wydzielania surfaktantu a także właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne samego ambroksolu. Dodali do tego wzrost wydzielania IgA oraz IgG i powstała elegancka hipoteza tłumacząca obserwowane wyniki.

Inne wyniki badań na ludziach podawano niejako „przy okazji” obszernej pracy, która ukazała się niedawno (koniec 2018 r.) w *Expert Opinion on Drug Safety*. Niemieccy autorzy zajmowali się w niej głównie bezpieczeństwem stosowania ambroksolu, ale przypomnieli przy okazji wiele badań, w których udowodniono skuteczność tego leku w zmniejszaniu zaostrzeń szczególnie POChP. Badacze wskazali na szereg badań przeprowadzanych w latach 70. i 80. ubiegłego wieku, których celem było zapobieganie lub wręcz zastopowanie zaostrzeń w przewlekłym zapaleniu oskrzeli. Jednym z nowszych tego typu badań była duża próba z czterema grupami, w których ambroksol podawano początkowo 30 mg trzy razy na dobę (dzień 1-3), potem 30 mg dwa razy na dobę (przez 40-14 dni), a samo badanie objęło aż 163 pacjentów. Stosowano w nim również inne aktywne substancje (Myrtol® w postaci standaryzowanej, cefuroksym oraz właśnie ambroksol). Były one podobnie skuteczne i istotnie lepsze od placebo (odsetek odpowiedzi we wszystkich grupach aktywnych wynosił ponad 80% względem 63% w grupie placebo). Skuteczność leczniczą i prewencyjną ambroksolu potwierdzały dalsze badania kohortowe i randomizowane badania eksperymentalne, w tym 6 randomizowanych i kontrolowanych względem placebo prób klinicznych (pomiędzy rokiem 1986 a 2004). W jednym z tych badań nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy odsetkami pacjentów wolnych od infekcyjnych zaostrzeń, choć nie dotyczyło to ciężkich wyjściowych objawów, gdzie przewaga ambroksolu uwidoczniła się znacznie i istotnie (63% vs. 38%; $p < 0,05$). Te korzystne efekty ambroksolu znalazły swoje potwierdzenie także w przeglądzie systematycznym i metaanalizie 34 randomizowanych kontrolowanych prób klinicznych zmierzających do porównania m.in. skuteczności i bezpieczeństwa mukolityków względem placebo u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i POChP. Tendencje do mniejszej ilości zaostrzeń obserwowano we wszystkich badaniach objętych przeglądem, z wyjątkiem jednego porównawczego badania z flutikazonem oraz N-acetylocysteiną u pacjentów z POChP lub przewlekłym zapaleniem oskrzeli.

Bezpieczeństwo ambroksolu

Napisaliśmy wcześniej, że badania potwierdzające skuteczność (terapeutyczną lub w prewencji) ambroksolu podano niejako „przy okazji” dużego artykułu wspomnianych już niemieckich uczonych na temat bezpieczeństwa tego leku. Przyczynkiem do jego powstania były (głównie belgijskie) doniesienia na temat reakcji nadwrażliwości związanych z ambroksolem a w szczególności poważnych skórnych reakcji niepożądanych (SCAR), które wiązano z podawaniem właśnie tego leku. Wyspecjalizowana agencja unijna zajmująca się tego typu zgłoszeniami (PRAC) przez 2 lata zajmowała się tym problemem (końcowy raport powstał w 2016 r.) i - chyba zaskakująco dla wnioskodawców - stwierdziła, że na podstawie prób klinicznych i badań obserwacyjnych ambroksol jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem w chorobach oskrzeli i płuc z doskonale zrównoważonym i korzystnym profilem korzyści do ryzyka. Ryzyko SCAR okazało się bardzo małe (trudno było nawet określić ich częstotliwość). Najczęstszym zgłaszanym działaniem niepożądanym są zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Są one jednak samoograniczające się i łagodne. Każdy z nas podejmuje decyzję o włączeniu konkretnego mukolityku samodzielnie, jednak warto przy tym zasięgnąć opinii ekspertów lub zapoznać się z tezami zawartymi w licznych artykułach na ten temat. Jednym z tych tekstów „Jest leczenie infekcji u kobiet karmiących piersią” (ukazał się w styczniowym wydaniu Lekarza POZ z 2020 r.), którego autorzy wprost wskazują na ambroksol jak najbezpieczniejszy w tej grupie w z mukolityków ze względu na możliwość podawania go drogą inhalacyjną.

Piśmiennictwo:

1. B. Young, D. F. Yao, M. Ohuchi, M. Ide, M. Yano, Y. Okumara, H. Kido. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Res J* 2002; 19: 952-958.
2. M. Yamaya, H. Nishimura L. K. Nadine, Ch Ota, H Kubo, R. Nagatomi. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. 2013. *Arch. Pharm. Res.* DOI 10.1007/s12272-013-0210-7
3. Dorotheea Cazan, Ludger Klimek, Annette Sperl, Manuel Plomer & Stephan Kölsch (2018) Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients, *Expert Opinion on Drug Safety*, 17:12, 1211-1224, DOI: 10.1080/14740338.2018.1533954
4. Jędrzejek M, Pokorna-Kałowak D, Mastalerz-Migas A. Praktyczne zastosowanie leków mukoaktywnych . *Lekarz POZ*. 2020;6(1):14-19.

lek. med. Marcin Pustkowski

MAT-PL-2000409-1.0-07/2020