

Zbigniew Doniec

Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju
Instytut Medyczny, Podhalańska Państwowa Uczelnia Zawodowa w Nowym Targu

Ambroksol – lek o wielokierunkowym działaniu z możliwościami stosowania w astmie oskrzelowej

Streszczenie

Nadmierna ilość śluzu w drogach oddechowych jest cechą wielu ciężkich chorób układu oddechowego, w tym astmy oskrzelowej. Leki mukoaktywne są od wielu lat popularną opcją terapeutyczną, a wskazania do ich stosowania obejmują ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z odkrztuszaniem nadmiaru wydzieliny. W astmie akumulacja śluzu oraz skurcz mięśni gładkich jest główną przyczyną niedrożności dróg oddechowych. Ambroksol jest dobrze tolerowanym lekiem wykazującym szerokie spektrum działania mukoaktywnego – sekretolityczne, mukolityczne i mukokinetyczne. Badania potwierdzają również jego właściwości przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Moduluje uwalnianie mediatorów i cytokin prozapalnych biorących udział w patogenezie alergicznego zapalenia w astmie oskrzelowej. Na efekty jego stosowania wpływają również aktywność przeciwutleniająca i regulowanie substancji powierzchniowo czynnych. Ambroksol w różnych mechanizmach hamuje wydzielanie mediatorów z mastocytów i bazofilów, głównych komórek efektorowych alergicznego zapalenia, wykazuje również wpływ na nabłonek oddechowy. Wydaje się, że dalsze badania wielokierunkowych mechanizmów działania ambroksolu w połączeniu z nowymi badaniami klinicznymi mogą pozwolić na wykorzystanie go w terapii astmy oskrzelowej jako leku wspomagającego, stosowanego zarówno w zaostrzeniach, jak i przewlekłe w celu hamowania progresji choroby poprzez modulowanie aktywności przewlekłego procesu zapalnego i procesu przebudowy struktury oskrzeli.

Słowa kluczowe

ambroksol, astma oskrzelowa, immunomodulacja, przewlekłe zapalenie

Astma

Nadmierna ilość śluzu w drogach oddechowych jest cechą wielu ciężkich chorób układu oddechowego, w tym przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), mukowiscydozy i astmy [1]. Astma oskrzelowa jest heterogenną, przewlekłą zapalną chorobą dróg oddechowych na którą na całym świecie choruje

ponad 330 mln ludzi. Jej objawy, takie jak świszczący oddech, duszność, ucisk w klatce piersiowej i przewlekły kaszel, mogą istotnie obniżyć jakość życia chorych, a zaostrzenia są nierzadko przyczyną hospitalizacji oraz zgonów. Astma jest chorobą o złożonym patomechanizmie, obejmującym interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi, nabłonkiem

oskrzelowym i swoistą odpowiedzią immunologiczną [2]. Na charakterystyczną dla astmy uporczywą dysfunkcję i nadreaktywność oskrzeli wynikającą z przewlekłego zapalenia i przebudowy ich struktury składają się procesy angażujące zarówno miejscowe, jak i naciekające drogi oddechowe komórki zapalne. Uszkodzeniu zapalnemu i złuszczeniu ulegają komórki nabłonkowe, a mediatory zapalne stymulują nadprodukcję śluzu i zwiększenie jego lepkości, co dodatkowo upośledza czynność aparatu rzęskowego. Zalegający śluz zmniejsza światło oskrzeli, a w przypadkach ciężkich zaostrzeń choroby może całkowicie zamykać światło oskrzelików i oskrzeli [3]. Aktywacja komórek nabłonka i mastocytów uwalniających histaminę oraz mediatory działające miejscowo i chemotaktycznie uruchamia nacieki eozynofiliów, bazofilów, neutrofilów, monocytów i limfocytów, który może być zróżnicowany zależnie od rodzaju astmy, okresu remisji lub zaostrzenia oraz stopnia ciężkości choroby, np. w astmie alergicznej charakterystyczne są nacieki limfocytów Th2, Th17 i Th9, z dominującą rolą eozynofiliów i ich mediatorów [2, 4]. Procesowi zapalnemu już od wczesnego okresu choroby towarzyszy przebudowa oskrzeli. Nasilone wydzielanie śluzu jest wynikiem metaplastji i zwiększenia liczby komórek kubkowych oraz przerostu gruczołów podśluzówkowych. Z kolei w warstwie podnabłonkowej obserwuje się zwiększoną depozycję kolagenu typu I, III, V oraz proteoglikanów. W wyniku procesów hipertrofii i hiperplazji komórek mięśni gładkich dochodzi do przerostu i zwiększenia masy mięśniówki gładkiej oskrzeli. Neoangiogeneza prowadzi do zwiększenia sieci naczyń włosowatych, poszerzonych i o zwiększonej przepuszczalności w efekcie działania mediatorów zapalnych [2, 5].

Opisywane procesy są wynikiem aktywności mediatorów zapalnych, cytokin, chemokin i innych czynników, których bogatym źródłem są komórki nabłonka oddechowego, mastocyty, komórki mięśni gładkich oskrzeli, fibroblasty i miofibroblasty oraz naciekające oskrzela komórki zapalne, bazofile i limfocyty T. Nadreaktywności oskrzeli i zapaleniu alergicznemu towarzyszą interakcje i zwiększona ekspresja m.in. IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IL-13, chemokin CCL5, CCL17, CCL22 [6]. Aktywacji komórek towarzyszy uwalnianie toksycznych rodników tlenowych (ROS) uszkadzających oskrzela i zaostrzających stan zapalny, pośrednio stymulujących również wydzielanie śluzu [7, 8].

Podsumowując – u chorych na astmę złożone interakcje międzykomórkowe, uwalnianie mediato-

rów i cytokin prozapalnych, proteaz kationowych i rodników tlenowych prowadzi do przewlekłego procesu zapalnego, przebudowy tkanek (*remodeling*), nadmiernej produkcji i zmian właściwości fizykochemicznych śluzu ze zwężeniem światła oskrzeli i zaburzenia czynności płuc.

To nadmierne wydzielanie i zaleganie śluzu w drogach oddechowych jest w astmie cechą stosunkowo niedocenianą, a w dużym stopniu przyczynia się zarówno do ograniczenia drożności, jak i nadreaktywności oskrzeli oraz pośrednio do wzrostu zachorowalności i śmiertelności. Dlatego chociaż u większości pacjentów ze stabilną chorobą obecnie zalecana farmakoterapia jest skuteczna, u chorych na astmę częściowo kontrolowaną, niekontrolowaną i na astmę o cięższym przebiegu szczególnie uzasadnione jest określenie potencjalnych celów farmakoterapii pozwalających na bardziej efektywne leczenie.

Zaburzenia mukoregulacji w astmie

Skutecznie działający mechanizm śluzowo-rzęskowy jest niezbędny do utrzymania niezakłóconej czynności dróg oddechowych, a jego sprawność zapewniają prawidłowa czynność komórek rzęskowych i odpowiednie właściwości śluzu oskrzelowego [9–11]. O właściwościach lepkością śluzu decyduje głównie zawartość mucyn – MUC5AC wytwarzanej w komórkach kubkowych nabłonka oddechowego i w końcowych kanałach wydzielniczych gruczołów podśluzowych oraz MUC5B w dużej mierze produkowanej w komórkach śluzowych w gruczołach podśluzowych [9, 12].

Nadmierne wytwarzanie śluzu i zwiększenie jego lepkości w astmie, powodujące upośledzenie transportu śluzowo-rzęskowego, jest efektem działania wielu czynników [13, 14]. W nabłonku oskrzelowym chorych na astmę wykazano wzrost wytwarzania MUC5AC, co wiąże się ze zwiększoną ilością komórek kubkowych i wzrostem lepkoelastyczności śluzu, a w badaniach na modelu mysim astmy potwierdzono, że nadmierne wydzielanie MUC5AC oprócz skurczu mięśni gładkich dróg oddechowych warunkuje charakterystyczne cechy nadreaktywności oskrzeli [15, 16]. Wyższy stosunek MUC5AC do MUC5B jest skorelowany z zapaleniem alergicznym typu 2 (> 2% eozynofiliów), a cytokiny limfocytów Th2, w tym IL-9, IL-13, IL-1 β , TNF- α i cyklooksygenaza 2 (COX-2) zwiększają hiperplazję komórek kubkowych (wskaźnik nadmiernego wydzielania śluzu) [16, 17]. Ekspresję MUC5AC w ludzkich komórkach nabłonkowych oskrzeli indukuje IL-13 (badania *in*

vitro). Wykazano ponadto, że pod wpływem tej stymulacji MUC5AC i MUC5B tworzą niejednorodny żel, co dodatkowo utrudnia oczyszczanie śluzowo-rzęskowe [18–20]. Do zmian właściwości fizykochemicznych śluzu u chorych na astmę przyczyniają się również mechanizmy działające za pośrednictwem receptora naskórkowego czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), którego ekspresja jest skorelowana z nasileniem choroby [21]. Wykazano, że aktywacja EGFR przez różne bodźce (produkty bakteryjne, wirusy, dym papierosowy i mediatory zapalne) i różne ligandy (EGF, TGF- α , amfregulina) indukuje ekspresję MUC5AC, podczas gdy hamowanie kinazy tyrozynowej EGFR blokuje ekspresję genu MUC5AC [22–24].

Za biofizyczne właściwości śluzu w astmie odpowiadają przede wszystkim mucyny, jednak inne składniki, w tym DNA i albumina, również mogą się przyczyniać do zwiększenia jego lepkości [25]. Ponadto w astmie wykazano zmiany w ekspresji proteaz i antyproteaz, co sugeruje, że brak tej równowagi może sprzyjać zwiększeniu lepkości i zaleganiu śluzu w drzewie oskrzelowym. Sugeruje się również, że w okresie zaostrzenia astmy hamowana jest degradacja mucyny zależna od proteaz, przywracana podczas regeneracji śluzówki [26, 27]. Dodatkowo różnice właściwości śluzu dróg oddechowych mogą być spowodowane przez różnice w cechach klinicznych astmy, w tym zaostrzenia, nasilenie objawów i czas trwania choroby, palenie tytoniu i rodzaj leczenia [28–30].

Opisywane wyżej zjawiska obserwuje się już w chorobie o łagodnym i umiarkowanym przebiegu, natomiast u chorych, którzy zmarli z powodu astmy, wykazano 30-krotny wzrost liczby komórek kubkowych [31, 32]. W astmie łagodnej obserwowano duże ilości pozakomórkowego śluzu gruczołowego MUC5B [33]. Stwierdzane nawet w łagodnej stabilnej astmie zaburzenia klirensu śluzowo-rzęskowego nasilają się podczas ciężkiego zaostrzenia [31, 34]. Podobne obserwacje przeprowadzono w astmie dziecięcej. W porównaniu z dziećmi zdrowymi u dzieci z astmą stabilną i w okresach jej zaostrzeń wykazano zwiększenie stężenia MUC5AC, mediana stężenia MUC5B nie różniła się między porównywanymi grupami [35].

Akumulacja śluzu, skurcz mięśni gładkich i przerost warstwy mięśniowej to główne przyczyny niedrożności dróg oddechowych w astmie [36, 37]. Badania u chorych na astmę ciężką wykazały czopy śluzowe w co najmniej jednym z 20 segmentów płuc u 58% pacjentów z astmą i tylko u 4,5% osób w grupie kon-

trolnej. Ponadto u chorych na astmę utrzymywały się one w tym samym segmencie przez wiele lat. Wysoki wskaźnik (≥ 4 segmenty) zatkania śluzem oskrzeli obserwowano u 67% pacjentów z astmą i FEV1 poniżej 60% wartości należytnej, 19% z FEV1 60–80% i jedynie 6% z FEV1 powyżej 80% wartości należytnej ($p < 0,001$). Ponadto wyższy wskaźnik zacopowania oskrzeli wiązał się z wyraźnym wzrostem liczby eozynofiliów w płwocinie indukowanej oraz stężenia peroksydazy eozynofilowej (*eosinophil peroxidase* – EPO). Badanie wskazuje, że czopy śluzu są prawdopodobnym mechanizmem przewlekłej niedrożności i zaburzeń przepływu powietrza w astmie ciężkiej, a w tworzeniu się czopów śluzowych mogą pośredniczyć rodniki tlenowe generowane przez EPO [38]. W badaniach autopsyjnych u osób zmarłych z powodu astmy obserwuje się charakterystyczne, zatkane lepkiem śluzem oskrzeliki i duży wzrost liczby komórek kubkowych w błonie śluzowej, co wskazuje, że główną przyczyną zgonu w astmie jest uduszenie z powodu niedrożności dróg oddechowych wypełnionych gęstym śluzem [36, 37]. W ostatnich latach oprócz charakteryzującego astmę oskrzelową terminu „nadreaktywność oskrzeli”, który zwykle jest używany do opisu podwyższonej odpowiedzi mięśni gładkich z powodu nadprodukcji śluzu, pojawia się również określenie „nadreaktywność wydzielnicza”, ponieważ drogi oddechowe reagują na zapalenie nasilonym wydzielaniem i zwiększeniem lepkości śluzu [39]. W przeciwieństwie do skurczu mięśni gładkich, który jest szybko odwracalny przez zastosowanie β -2-mimetyków, nadmierne wydzielanie śluzu powoduje ograniczenie przepływu powietrza, którego odwracalność jest wolniejsza i zależy od ilości i właściwości śluzu w oskrzelach oraz sprawności klirensu śluzowo-rzęskowego.

Ambroksol

Zmiany zawartości mucyn w śluzie w wyniku procesu zapalno-naprawczego, uszkodzenie komórek rzęskowych i zmiany strukturalne błony śluzowej prowadzą do upośledzenia działania aparatu śluzowo-rzęskowego i niedrożności oskrzeli. Zaburzenia wydzielania i składu śluzu oraz transportu śluzu w drogach oddechowych są charakterystyczne zarówno dla ostrych, i jak przewlekłych chorób układu oddechowego [40–42]. Leki mukoaktywne wspomagają usuwanie nadmiaru śluzu w oskrzelach przy zaburzeniach klirensu śluzowo-rzęskowego z powodu nadprodukcji śluzu i/lub zmian jego właściwości fizykochemicznych.

Ambroksol jest powszechnie stosowanym i dobrze tolerowanym lekiem mukoaktywnym o złożonym i wielokierunkowym mechanizmie działania farmakologicznego. Jako metabolit bromheksyny wykazuje silniejsze i bardziej długotrwałe działanie w porównaniu z substancją macierzystą [43]. Ambroksol zwiększa wydzielanie śluzu w drogach oddechowych i obniża jego lepkość, przez co poprawia transport śluzowo-rzęskowy. Dodatkowo ma właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające, a poprzez regulowanie poziomu substancji powierzchniowo czynnych i modulację ekspresji białka powierzchniowo czynnego SP-C w pneumocytach typu II ma działanie surfaktantowe [44]. Ponadto wykazano niektóre działania przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne [45, 46].

Preparaty ambroksolu są szeroko stosowane zarówno w ostrych, jak i przewlekłych chorobach układu oddechowego z nadprodukcją śluzu u dorosłych i dzieci od 1. roku życia. Lek jest dostępny w postaci tabletek, tabletek o przedłużonym uwalnianiu, syropu, zawiesiny do inhalacji oraz preparatów do podawania dożylnego [47, 48].

Wyniki analizy Kantara potwierdzają, że ambroksol jest skuteczny i dobrze tolerowany przez dzieci, a korzystny wskaźnik korzyści do ryzyka w chorobach układu oddechowego obejmuje również populację dorosłych [43]. Lek ułatwia odkrztuszanie, łagodzi kaszel i skraca czas jego trwania w ostrym zapaleniu oskrzeli. Zaobserwowano również jego pozytywny wpływ na efekty terapii wysiękowego zapalenia ucha środkowego – redukcję niedosłuchu i zauważalną poprawę w badaniu otoskopowym i rynoskopowym. Postuluje się również efekt przeciwbólowy i znieczulający pastylek zawierających ambroksol w ostrym zapaleniu gardła. Korzystny wpływ ambroksolu stosowanego jednocześnie z antybiotykoterapią przejawia się w zwiększaniu stężenia antybiotyków w treści oskrzelowej. Ambroksol działa synergicznie z antybiotykami w ograniczaniu biofilmu zawierającego kolonie bakteryjne i grzybicze, a tym samym prawdopodobnie w zapobieganiu rozwojowi zależnych od biofilmu zapaleń płuc [43, 45].

Ze względu na możliwość zalegania wydzieliny w drogach oddechowych ambroksol należy stosować ostrożnie u pacjentów z osłabionym odruchem kaszlowym lub zaburzeniami czynności motorycznej oskrzeli i dużą ilością wydzieliny [47].

Przedmiotem intensywnych badań są właściwości leku wpływające na zdolność do modulowania mechanizmów leżących u podstaw chorób, w których

dochodzi do zaburzeń mukoregulacji i ich progresji, takich jak astma oskrzelowa.

Mechanizmy działania w astmie oskrzelowej

Identyfikacja MUC5AC jako istotnego mediatora nadreaktywności oskrzeli w astmie sugeruje, że korzystne mogą być terapie specyficzne wobec tej mucyny [16, 18]. Badania potwierdziły, że ambroksol hamuje ekspresję MUC5AC, zmniejsza stężenie glikozaminoglikanów i zwiększa klirens rzęskowy, a efekt 7,5 mg/ml leku podawanego inhalacyjnie był porównywalny z działaniem ambroksolu w dawce 20 mg/ml *i.v.* i deksametazonu w dawce 0,5 mg/kg *m.c.* Wykazano ponadto, że oprócz zależnego od dawki wpływu na mRNA MUC5AC ambroksol hamuje wzrost ekspresji TNF- α i IL-1 β w ludzkich komórkach nabłonka oskrzeli (NCI-H292) [49]. Potencjał terapeutyczny ambroksolu jako leku hamującego zapalenie alergiczne został określony w badaniach potwierdzających jego oddziaływanie na mastocyty i bazofile, kluczowe komórki efektorowe alergicznego zapalenia w astmie [2, 50, 51]. Ambroksol hamuje IgE-zależne i IgE-niezależne uwalnianie histaminy z ludzkich mastocytów i bazoofilów [52, 53], a także degranulację i uwalnianie histaminy oraz syntezę prozapalnych LTC₄ z bazoofilów (IgE-zależne). Podobne działanie i hamowanie LT_{B4} potwierdzono w monocytach, co wskazuje, że sposób działania ambroksolu obejmuje modulację jednego lub więcej wspólnych wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych [54, 55]. W hamowanie aktywacji bazoofilów i uwalniania mediatorów zaangażowane są mechanizmy antyoksydacyjne leku. Ambroksol jest silnym zmiataczem anionów nadadtlenkowych, a ponadto usuwa rodniki hydroksylowe. Zmniejsza produkcję anionu nadadtlenkowego i LT_{B4} w granulocytach stymulowanych przez zymosan lub fMLP [56, 57].

W warunkach doświadczalnych ambroksol hamuje skurcz oskrzeli u świnek morskich oraz uwalnianie histaminy i cytokin IL-4 i IL-13 z ludzkich bazoofilów [54, 58, 59]. Takie mechanizmy działania mogą mieć korzystne efekty modulacyjne w alergicznym procesie zapalnym w astmie oskrzelowej, ponieważ IL-13 stymuluje mucynę MUC5AC, istotną składową rozwoju nadreaktywności oskrzeli w astmie [16, 60]. Ambroksol może wywierać działanie przeciwzapalne *in situ* przez blokowanie funkcji efektorowych bazoofilów i mastocytów, ponieważ wykazuje istotne powinowactwo do tkanki płucnej, w której osiąga stężenie ponad 10-krotnie większe niż w surowicy krwi [61].

W celu potwierdzenia mechanizmów uzasadniającej możliwość zastosowania ambroksolu w astmie przeprowadzono badania na modelu mysim z wykorzystaniem myszy BALB/c uczulanych na owalbuminę (OVA), a następnie poddawanych prowokacji alergicznej. Wykazano, że stosowanie ambroksolu zmniejszało nadreaktywność oskrzeli, naciek eozynofilów oraz metaplastję komórek nabłonka oskrzelowego i stan zapalny w regionach podnabłonkowych, a w badaniu płukania oskrzelikowo-pęcherzykowego (*bronchoalveolar lavage* – BAL) zmniejszało poziom IL-5 i IL-13. Podanie ambroksolu po prowokacji alergicznej zmniejszało nadreaktywność oskrzeli, jednak bez wpływu na liczbę eozynofilów. W badaniu BAL wykryto zaś podwyższony poziom IL-10 i IL-12 oraz zmniejszenie stężenia białek kationowych. W osoczu krwi ambroksol zwiększał stężenia uwalnianych z płucnych limfocytów IL-10, IFN- γ i IL-12, natomiast stężenia IL-4, IL-5, i IL-13 pozostały bez zmian. Badanie w warunkach eksperymentalnych potwierdziło skuteczność ambroksolu w zapobieganiu nadreaktywności oskrzeli i zapaleniu dróg oddechowych poprzez zwiększenie aktywności cytokin TH1 i ochronę przed stresem oksydacyjnym w drogach oddechowych [62].

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki badań, można uznać, że zarówno „klasyczne” mechanizmy działania mukoaktywnego (sekretolityczne, mukolityczne, mukokinetyczne), jak i badania potwierdzające immunomodulacyjne i antyoksydacyjne działania ambroksolu wskazują na możliwość jego zastosowania w astmie oskrzelowej. Wielokierunkowe działania leku bezpośrednio lub pośrednio wpływają modulując na proces zapalny i przebudowę struktury oskrzeli w astmie, hamując nadprodukcję śluzu i upośledzenie klirensu rzęskowego prowadzące do zaburzeń drożności oskrzeli.

Podsumowanie

Leki mukoaktywne są od wielu lat popularną opcją terapeutyczną, a wskazania do ich stosowania obejmują ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z odkrztuszaniem nadmiaru wydzieliny [63, 64]. Są przydatne w terapii wspomagającej zaburzeń funkcji dróg oddechowych z nadprodukcją śluzu i upośledzeniem drożności oskrzeli, normalizują wydzielanie śluzu i jego właściwości fizykochemiczne, co poprawia klirens śluzowo-rzęskowy i oczyszczanie oskrzeli [39, 65]. Obecnie preparaty mukoaktywne są kategoryzowane zgodnie z mechanizmem ich działania, chociaż należy zazna-

czyć, że niektóre z nich wykazują wielokierunkową aktywność [66].

Pomimo potwierdzonej skuteczności klinicznej i dobrej tolerancji zalecanie tych leków w wytycznych leczenia astmy czy POChP jest utrudnione z powodu braku wyników dobrze zaprojektowanych badań klinicznych. Jest jednak wiele przesłanek wskazujących, że mogą być szczególnie przydatne w leczeniu wczesnych objawów chorób przewlekłych oraz zapobieganiu ich progresji do cięższych postaci [64].

W astmie akumulacja śluzu ze skurczem mięśni gładkich jest główną przyczyną niedrożności dróg oddechowych, a niektóre leki mukoaktywne mają zdolność modyfikacji wytwarzania śluzu, jego wydzielania, właściwości lub interakcji z nabłonkiem śluzowym [45, 64]. Dlatego tym bardziej zasadna wydaje się potrzeba nowego zdefiniowania miejsca tych leków w terapii astmy.

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że leki mukolityczne są dość powszechnie stosowane w astmie pomimo ograniczonych dowodów na ich skuteczność pochodzących z randomizowanych i kontrolowanych badań klinicznych [67]. Ocena stosowania różnych leków przez 886 chorych na astmę (średni wiek 37 lat, 55% kobiet) w okresie 12 miesięcy wykazała, że leki mukoaktywne są przyjmowane głównie podczas zaostrzeń choroby [68]. Z kolei analiza szpitalnego leczenia zaostrzeń astmy u 54 981 dzieci w Japonii w latach 2010–2018 wykazuje zwiększający się odsetek stosowania w leczeniu wspomagającym ambroksolu i mukolityków przy jednoczesnym spadku odsetka stosowania antybiotyków z 47,2% do 26,9% [69].

Ambroksol jest dobrze tolerowanym lekiem wykazującym szerokie spektrum działania mukoaktywnego – sekretolityczne, mukolityczne i mukokinetyczne. Badania potwierdzają również jego właściwości przeciwzapalne i przeciwalergiczne. Lek moduluje uwalnianie mediatorów i cytokin prozapalnych biorących udział w patogenezie alergicznego zapalenia w astmie oskrzelowej. Na efekty jego stosowania wpływa również działanie przeciwutleniające i regulujące substancje powierzchniowo czynne [55, 62, 70, 71]. Właściwości mukoaktywne ambroksolu w połączeniu z wykazanym modulującym wpływem na aktywność przewlekłego procesu zapalnego i procesy przebudowy dróg oddechowych są racjonalną podstawą do szerszego wykorzystania tego leku w terapii astmy oskrzelowej pomimo braku takich zaleceń w aktualnych międzynarodowych rekomendacjach [2].

Ambroksol poza zdolnością do hamowania mechanizmów zaangażowanych w wytwarzanie nieprawidłowej wydzieliny dróg oddechowych wywiera wpływ zarówno na komórki oskrzeli, jak i tworzące nacieki zapalny w oskrzelach [45, 54, 72]. Bazofile jako źródło mediatorów i cytokin prozapalnych stanowią potencjalnie ważny cel działania ambroksolu w leczeniu astmy alergicznej [50, 57]. Ambroksol hamuje w różnych mechanizmach wydzielanie mediatorów z ludzkich mastocytów i bazofilów, głównych komórek efektorowych alergicznego zapalenia. Wytwarzanie śluzu jest nasilane przez mediatory tych komórek, dlatego hamowanie ich aktywności przez ambroksol może być uzasadnieniem dla ustalenia nowych wskazań klinicznych do stosowania tego leku [2, 54, 59]. Wydaje się, że dalsze badania wielokierunkowych mechanizmów działania ambroksolu w połączeniu z nowymi badaniami klinicznymi mogą pozwolić na zastosowanie go w terapii astmy oskrzelowej. Ambroksol może mieć zastosowanie jako lek wspomagający stosowany zarówno w zaostrzeniach, jak i przewlekle w celu ograniczenia progresji choroby poprzez modulowanie aktywności przewlekłego procesu zapalnego oraz hamowanie przebudowy struktury oskrzeli [6, 45, 54, 66, 67].

Piśmiennictwo

- Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176-1193.
- Global Initiative for Asthma – Global Initiative for Asthma – GINA. ginasthma.org.
- Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2233-2247.
- Domingo C, Palomares O, Sandham DA i wsp. The prostaglandin D 2 receptor 2 pathway in asthma: a key player in airway inflammation. *Respir Res* 2018; 19: 189.
- Hamelmann E. Development of allergic airway inflammation in early life - interaction of early viral infections and allergic sensitization. *Allergol Select* 2018; 2: 132-137.
- Ciprandi G, Tosca MA, Silvestri M i wsp. Inflammatory biomarkers for asthma endotyping and consequent personalized therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 715-721.
- Karadogan B, Beyaz S, Gelincik A i wsp. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control. *J Asthma* 2021; 8: 1-15.
- Sahiner UM, Birben E, Erzurum S i wsp. Oxidative stress in asthma. *World Allergy Organ J* 2011; 4: 151-158.
- Thornton DJ, Sheehan JK. From mucins to mucus: toward a more coherent understanding of this essential barrier. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 54-61.
- Jeffery PK, Li D. Airway mucosa: secretory cells, mucus and mucin genes. *Eur Respir J* 1997; 10: 1655-1662.
- Kim WD. Lung mucus: a clinician's view. *Eur Respir J* 1997; 10: 1914-1917.
- Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I. Different mucins are produced by the surface epithelium and the submucosa in human trachea: identification of MUC5AC as a major mucin from the goblet cells. *Biochem J* 1996; 318: 319-324.
- Dunnill MS. The pathology of asthma, with special reference to changes in the bronchial mucosa. *J Clin Pathol* 1960; 13: 27-33.
- Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 459-486.
- Lachowicz-Scroggins ME, Yuan S, Kerr SC i wsp. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B protein in airway mucus in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1296-1299.
- Evans CM, Raclawska DS, Ttofali F i wsp. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat Commun* 2015; 6: 6281.
- Woodruff PG, Modrek B, Choy DF i wsp. T-helper Type 2-driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
- Bonser LR, Zlock L, Finkbeiner W i wsp. Epithelial tethering of MUC5AC-rich mucus impairs mucociliary transport in asthma. *J Clin Invest* 2016; 126: 2367-2371.
- Bonser LR, Erle DJ. Airway mucus and asthma: the role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* 2017; 6: 112.
- Kuperman DA, Huang X, Koth LL i wsp. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002; 8: 885-889.
- Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA. Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 511-516.
- Takeyama K, Dabbagh K, Lee H-M i wsp. Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3081-3086.
- Zhen G, Park SW, Nguyenvu LT i wsp. IL-13 and epidermal growth factor receptor have critical but distinct roles in epithelial cell mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 244-253.
- Cras TDL, Acciani TH, Mushaben EM i wsp. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300: 414-421.
- Lopez-Vidriero MT, Reid L. Chemical markers of mucous and serum glycoproteins and their relation to viscosity in mucoid and purulent sputum from various hypersecretory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 465-477.
- Innes AL, Carrington SD, Thornton DJ i wsp. 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.
- Kesic MJ, Hernandez M, Jaspers I. Airway protease/antiprotease imbalance in atopic asthmatics contributes to increased Influenza A virus cleavage and replication. *Respir Res* 2012; 13: 82.
- Erle DJ, Sheppard D. The cell biology of asthma. *J Cell Biol* 2014; 205: 621-631.
- Evans CM, Kim K, Tuvim MJ i wsp. Mucus hypersecretion in asthma: causes and effects. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 4-11.
- Duncan EM, Elicker BM, Henry T i wsp. Mucus plugs and emphysema in the pathophysiology of airflow

- obstruction and hypoxemia in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; doi: 10.1164/rccm.202006-2248OC.
31. Ordoñez CL, Khashayar R, Wong HH i wsp. Mild and moderate asthma is associated with airway goblet cell hyperplasia and abnormalities in mucin gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 517-523.
 32. Aikawa T, Shimura S, Sasaki H i wsp. Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. *Chest* 1992; 101: 916-921.
 33. Groneberg DA, Eynott PR, Lim S i wsp. Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. *Histopathology* 2002; 40: 367-373.
 34. Messina MS, O'Riordan TG, Smaldone GC. Changes in mucociliary clearance during acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 993-997.
 35. Welsh KG, Rousseau K, Fisher G i wsp. MUC5AC and a glycosylated variant of MUC5B alter mucin composition in children with acute asthma. *Chest* 2017; 152: 771-779.
 36. Messer JW, Peters GA, Bennett WA. Causes of death and pathologic findings in 304 cases of bronchial asthma. *Dis Chest* 1960; 38: 616-624.
 37. Kuyper LM, Paré PD, Hogg JC i wsp. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med* 2003; 115: 6-11.
 38. Dunican EM, Elicker BM, Gierada DS i wsp. Mucus plugs in patients with asthma linked to eosinophilia and airflow obstruction. *J Clin Invest* 2018; 128: 997-1009.
 39. Rubin BK, Priftis KN, Schmidt HJ i wsp. Secretory hyperresponsiveness and pulmonary mucus hypersecretion. *Chest* 2014; 146: 496-507.
 40. Atanasova KR, Reznikow LR. Strategies for measuring airway mucus and mucins *Respir Res* 2019; 20: 261.
 41. Morcillo EJ, Cortijo J. Mucus and MUC in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 1-6.
 42. Lai HY, Rogers DF. Mucus hypersecretion in asthma: intracellular signaling pathways as targets for pharmacotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 67-76.
 43. Kantar A, Klimek L, Cazan D i wsp. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med* 2020; 15: 511.
 44. Seifart C, Clostermann U, Seifart U i wsp. Cellspecific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 203: 27-35.
 45. Paleari D, Rossi GA, Nicolini G i wsp. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert Opin Drug Discov* 2011; 6: 1203-1214.
 46. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119-1129.
 47. Deflegmin Baby. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Charakterystyka-1738-20200416000000-8142_A-20200523001102.pdf.
 48. Grzešek G, Kubica A, Koziński M i wsp. Strategia wyboru leku i jego postaci jako metoda poprawy realizacji programu terapeutycznego. *Fol Cardiol Excerpta* 2010; 5: 88-92.
 49. Zhang SJ, Jiang JX, Ren QQ i wsp. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol* 2016; 775: 138-148.
 50. Falcone FR, Zillikens D, Gibbs BE. The 21st century renaissance of the basophil? Current insights into their role in allergic responses and innate immunity. *Exp Dermatol* 2006; 15: 855-864.
 51. Kepley CL, McFeeley PJ, Oliver JM i wsp. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1053-1058.
 52. Gibbs BF, Wolff HH, Grabbe J. Ambroxol inhibits IgE-dependent mediator secretion from human skin mast cells. *Inflamm Res* 2000; 49 Suppl 1: S17-S18.
 53. Gibbs BF, Plath KES, Wolff HH i wsp. Regulation of mediator secretion in human basophils by p38 mitogen-activated protein kinase: phosphorylation is sensitive to the effects of phosphatidylinositol 3-Kinase inhibitors and calcium mobilization. *J Leukocyte Biol* 2002; 72: 391-400.
 54. Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB i wsp. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm Res* 1999; 48: 86-93.
 55. Gibbs BF. Differential modulation of IgE-dependent activation of human basophils by ambroxol and related secretolytic analogues. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22: 919-927.
 56. Felix K, Pairet M, Zimmermann R. The antioxidative activity of the mucoregulatory agents: Ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cysteine. A pulse radiolysis study. *Life Sci* 1996; 59: 1141-1147.
 57. Gibbs BF, Wolff HH, Grabbe J. Effects of free radical scavengers on histamine release from human basophils stimulated by immunological and non-immunological secretagogues. *Inflamm Res* 1999; 48 Suppl 1: S13-S14.
 58. Pairet M, Engelmann P, Von-Nicolai H i wsp. Ambroxol improves the broncho-spasmolytic activity of clenbuterol in the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 184-186.
 59. Nouri-Aria KT, Irani AM, Jacobson MR i wsp. Basophil recruitment and IL-4 production during human allergen-induced late asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 205-211.
 60. Obata K, Mukai K, Tsujimura Y i wsp. Basophils are essential initiators of a novel type of chronic allergic inflammation. *Blood* 2007; 110: 913-920.
 61. Mezzetti M, Colombo L, Marini GM i wsp. A pharmacorinetic study on pulmonary tropism of ambroxol in patients under thoracic surgery. *J Em Surg Intensive Care* 1990; 13: 179-185.
 62. Takeda K, Miyahara N, Matsubara S i wsp. immunomodulatory effects of ambroxol on airway hyperresponsiveness and inflammation. *Immune Netw* 2016; 16: 165-175.
 63. Rubin B, Priftis KF, Schmidt HJ i wsp. Secretory hyperresponsiveness and pulmonary mucus hypersecretion. *Chest* 2014; 146: 496-507.
 64. Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: Any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 15-35.
 65. Linszen RSN, Ma J, Bem RA i wsp. Rational use of mucoactive medications to treat pediatric airway disease. *Paediatr Respir Rev* 2020; 36: 8-14.
 66. Rogers DF, Barnes PJ. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann Med* 2006; 38: 116-125.
 67. Kupczyk M, Kuna P. Leki mukolityczne w ostrych i przewlekłych zaburzeniach dróg oddechowych. II. Zastoso-

- wania w leczeniu i właściwości przeciwutleniające. Pol Merkur Lekarski 2002; 12: 248-252.
68. Laforest L, Van Ganse E, Devouassoux G i wsp. Dispensing of antibiotics, antitussives and mucolytics to asthma patients: a pharmacy-based observational survey. *Respir Med* 2008; 102: 57-63.
 69. Okubo IY, Horimukai K, Michihata N i wsp. Recent practice patterns and variations in children hospitalized for asthma exacerbation in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181: 926-933.
 70. Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in asthma: Implications for mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. *Pharmaceuticals* 2011; 4: 429-456.

71. Gillissen A, Scharling B, Jaworska M i wsp. Oxidant scavenger function of ambroxol in vitro: a comparison with N-acetylcysteine AC. *Res Exp Med (Berl)* 1997; 196: 389-398.
72. Lai HY, Rogers DF. Mucus hypersecretion in asthma: intracellular signaling pathways as targets for pharmacotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 67-76.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Zbigniew Doniec
Klinika Pneumonologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju
34-700 Rabka-Zdrój
ul. Prof. J. Rudnika 3b
e-mail: zdoniec@igrabka.edu.pl