



## Nowe odkrycia naukowe dotyczące mukokinetycznego działania ambroksolu

Magdalena Brodowska, Heidemarie Graeter, Paula Fontanilla i Lionel Noah

Niemieckie Towarzystwo Pneumonologii i Medycyny Oddechowej [1] zaleca stosowanie ambroksolu do zmniejszenia nasilenia objawów i przyspieszenia powrotu do zdrowia w przypadku kaszlu ostrego i podostrego. Jako lek mukoaktywny, wyróżnia się on działaniem mukokinetycznym, zwiększając aktywność rzęsek w drogach oddechowych w usuwaniu śluzu. Nowe badanie [2] rzuciło nowe światło na szczegóły dotyczące szlaku sygnałowego odpowiedzialnego za działanie mukokinetyczne ambroksolu.

### Znane mechanizmy działania ambroksolu

Ambroksol pobudza aktywność komórek kubkowych, zmniejszając tym samym lepkość śluzu w oskrzelach. Pobudza również produkcję surfaktantu w pneumocytach typu II, dzięki czemu wytworzony śluz w mniejszym stopniu przywiera do ścian oskrzeli. Oba te mechanizmy ułatwiają odkrztuszanie. Ponadto badania *in vitro* sugerują, że ambroksol posiada właściwości przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe: zmniejszał on zarówno liczbę patogenów, jak i powstawanie mediatorów zapalnych w zakażeniach rinowirusami w pierwotnych komórkach nabłonka tchawicy ludzkiej [3] oraz hamował namnażanie się wirusa grypy w modelu mysim [4]. Ponadto ambroksol ma właściwości przeciwzapalne polegające na modulacji różnych cytokin. Ambroksol działa również miejscowo znieczulająco poprzez hamowanie kanałów sodowych.

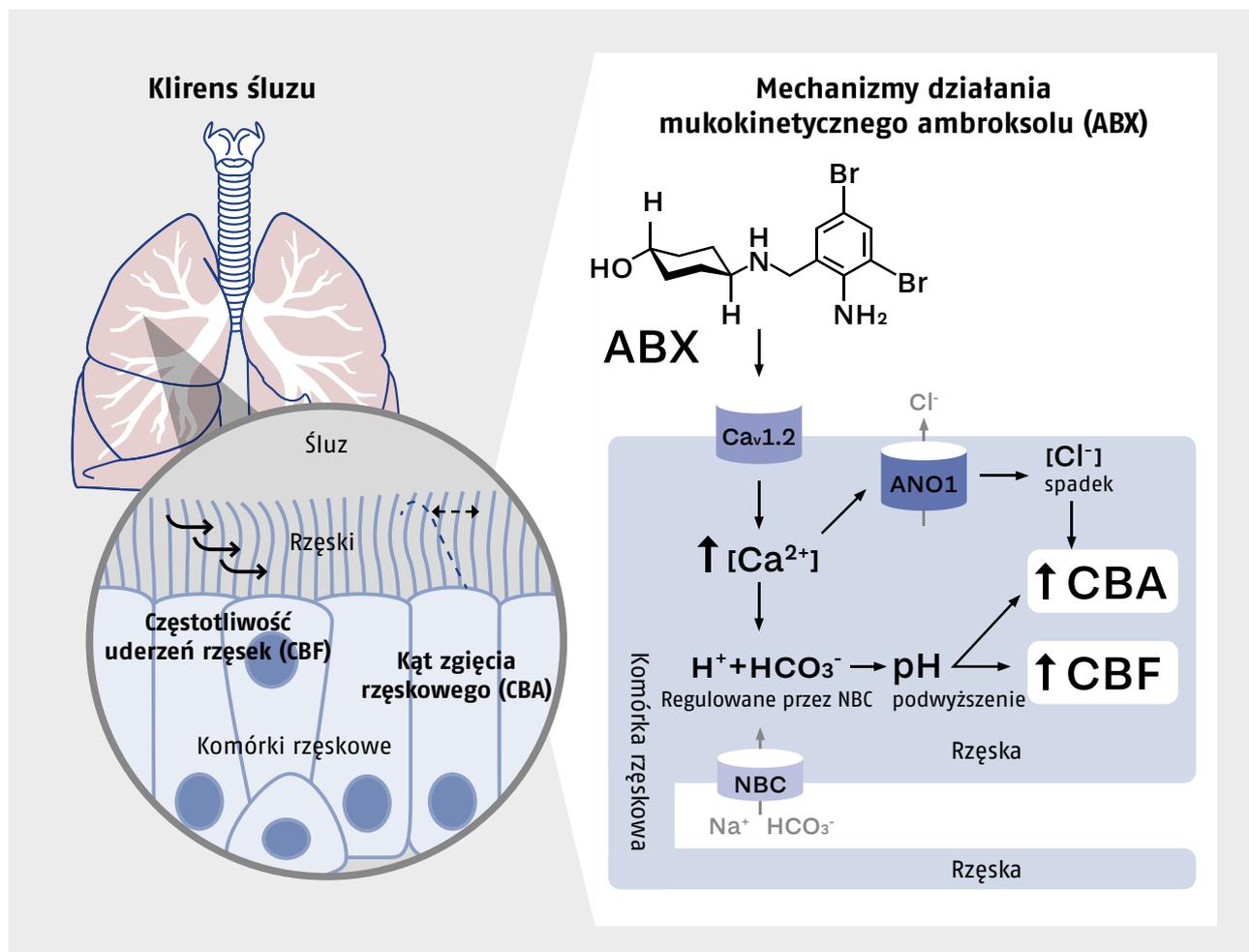
### Znaczenie klirensu śluzowo-rzęskowego

Klirens śluzowo-rzęskowy (MCC; ang. mucociliary clearance) to mechanizm obronny płuc, który obejmuje trzy komponenty: powierzchniową warstwę śluzu (SML; ang. surface mucous layer), warstwę okolorzęskową (PCL; ang. periciliary layer) i rzęski bijące (ang. beating cilia) (drobne struktury przypominające włosy), które wyściełają powierzchnię dróg oddechowych i wykonują skoordynowane ruchy bijące w obrębie PCL [2]. W odniesieniu do ostatniego czynnika, częstotliwość uderzeń rzęsek (CBF; ang. ciliary beat frequency) i kąt zgięcia rzęsek (CBA; ang. ciliary bend angle) mają szczególne znaczenie dla skuteczności uderzeń rzęsek, a tym samym dla ruchu śluzu. Wdychane cząstki (np. bakterie lub wirusy) są wychwytywane przez SML i transportowane przez rzęski poruszające się w PCL do części ustnej gardła,

gdzie są połykane lub odkrztuszone. Z tego względu, leki bezpośrednio aktywujące ruchy rzęsek cieszą się szczególnym zainteresowaniem zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu wielu chorób układu oddechowego związanych ze zwiększoną produkcją śluzu. Pomimo istotności tego szczególnego działania ambroksolu, jego mechanizm działania pozostaje słabo poznany.

### Nowe spojrzenie na sygnalizację indukowaną przez ambroksol i zależną od wapnia w komórkach nabłonka dróg oddechowych płuc u myszy

Wcześniejsze badania wykazały, że ambroksol zwiększa ruch i amplitudę zgięcia rzęsek w komórkach poprzez podniesienie poziomu wapnia w komórkach [5]. Wzrost ten uzyskuje się poprzez ułatwienie uwalniania wapnia z wewnętrznych magazynów komórkowych, a co ważniejsze, poprzez napływ wapnia do komórki, za pośrednictwem określonych kanałów wapniowych ( $Ca_v1.2$ ). Dalsze badania przeprowadzone przez Nakahari i wsp. [2] dodatkowo wyjaśniły, że zaobserwowane zwiększenie aktywności rzęsek jest regulowane przede wszystkim przez dwa mechanizmy sygnalizacji komórkowej: jeden związany z poziomem pH komórki, a drugi ze stężeniem jonów chlorkowych w komórce. Początkowo ambroksol aktywuje określone kanały wapniowe w rzęskowych komórkach nabłonka płuc, co prowadzi do wzrostu stężenia wapnia w komórkach. Ten wzrost stężenia wapnia aktywuje mechanizm transportera, który importuje wodorowęglan ( $HCO_3^-$ ) do komórki, podnosząc w ten sposób wewnętrzne pH komórki, a w konsekwencji zwiększając częstotliwość i amplitudę uderzeń rzęsek. Ponadto wzrost poziomu wapnia stymuluje białko (anoktaminę 1 lub ANO1), które przyspiesza uwalnianie jonów chlorkowych z rzęsek,



Rys. 1. Schematyczny wykres przedstawiający efekt mukokinetyczny stymulowany ambroksolem. Ambroksol (ABX) stymuluje wejście  $\text{Ca}^{2+}$  przez  $\text{Ca}_v1.2$  i podwyższa wewnętrzny poziom wapnia. Z kolei wzrost stężenia wapnia stymuluje NBC do przyspieszenia wejścia wodorowęglanu ( $\text{HCO}_3^-$ ). Wejście  $\text{HCO}_3^-$  przez NBC wiąże  $\text{H}^+$ , podwyższając wewnętrzne pH. Wejście  $\text{Ca}^{2+}$  bezpośrednio stymuluje ANO1 w rzęskach do aktywacji wydzielania  $\text{Cl}^-$ , które obniża wewnętrzny poziom chlorków. Wzrost wewnętrznego pH działa stymulująco na CBF i CBA, podczas gdy wewnętrzny spadek stężenia  $[\text{Cl}^-]$  zwiększa CBA [zmodyfikowane zgodnie z 2].

zmniejszając wewnętrzne stężenie jonów chlorkowych. Szczegółowa analiza tych mechanizmów wykazała, że szlak związany z pH przyczynia się do istotnego zwiększenia częstotliwości uderzeń rzęsek (o 30%) i amplitudy (o 15–20%), podczas gdy szlak jonów chlorkowych również zwiększa amplitudę (o 10–15%), ale nie wpływa w zauważalny sposób na częstotliwość uderzeń rzęsek.

### Przełożenie na warunki kliniczne: Zalecenie ambroksolu w przypadku ostrego kaszlu

Zgodnie z naszą wiedzą ambroksol jest jedynym lekiem mukoaktywnym, dla którego opisano tak precyzyjny mechanizm działania mukokinetycznego. Podkreśla to uderzające dowody na to, że działanie mukokinetyczne, obok efektu sekretolitycznego, odgrywa ważną rolę w korzyściach z leczenia ambroksolem.

### Piśmiennictwo

1. Kardos P, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Pneumologie* 2019;73:143–80.
2. Nakahari T, et al. Ambroxol-enhanced frequency and amplitude of beating cilia controlled by a voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel,  $\text{Ca}_v1.2$ , via pH<sub>i</sub> increase and  $[\text{Cl}^-]$  decrease in the lung airway epithelial cells of mice. *Int J Mol Sci* 2023;24:16976. doi: 10.3390/ijms242316976.
3. Yamaya M, et al. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 2014;37(4):520–529. doi: 10.1007/s12272-013-0210-7.
4. Yang B, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19(5):952–958. doi: 10.1183/09031936.02.00253302.
5. Saito D, et al. Ambroxol-enhanced ciliary beating via voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels in mouse airway ciliated cells. *Eur J Pharmacol* 2023;941:175496. doi:10.1016/j.ejphar.2023.175496.

Konflikty interesów: M. Brodowska, H. Graeter i P. Fontanilla są pracownikami Sanofi. Podczas przygotowywania manuskryptu L. Noah był pracownikiem firmy Sanofi.

Ujawnienie: Sporządzenie manuskryptu z dziedziny medycyny i publikacja finansowane przez Sanofi.

**Informacje dotyczące manuskryptu**

Złożono: 23.04.2024

Zaakceptowano: 01.07.2024

Published on: 26.08.2024