

# АМБРОКСОЛ:

## нова форма, що розширює МОЖЛИВОСТІ



**А** **Зайченко Ганна Володимирівна**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член Міжнародного союзу фундаментальної та клінічної фармакології (IUPHAR), Європейської асоціації клінічної фармакології та фармакотерапії (EACPT), Голова Київського регіонального відділення ВГО «Асоціація фармакологів України»

Як відомо, гіперсекреція мокротиння є еволюційним захисним процесом, що забезпечує збільшення товщини бар'єру на шляху подразнювальних речовин, нейтралізації лейкоцитарних цитокінів, блокаді епітеліальної адгезії та розмноження мікрофлори. Проте, збільшення синтезу мокротиння зазвичай не супроводжується активацією його виділення: слиз накопичується у трахео-бронхіальному дереві, що посилює обструкцію.

Важливо пам'ятати, що кашель залишається захисним, коли є певні реологічні властивості мокротиння: як тільки вони змінюються, і слиз стає більш щільним та густим, тоді кашель набуває нав'язливого та патологічного характеру. Це не лише сприяє прогресуванню хвороби та створює певні перешкоди для реалізації дії окремих лікарських засобів, але й зменшує якість жит-

тя пацієнтів. На допомогу у таких випадках можуть прийти мукоактивні засоби — муколітики та експекторанти. Проте, мукоактивні агенти вельми відрізняються один від одного за фармакодинамікою, тож сучасний лікар має добре розуміти, у якому випадку та які саме мукоактивні препарати будуть найбільш ефективними та безпечними для пацієнта. Отже, муколітики — препарати, мішенню для яких є власне мокротиння: вони розріджують слиз, змінюючи його реологічні властивості, а також зменшують адгезивну здатність бронхіального секрету. Мішенню ж для дії експекторантів є залози: відхаркувальні препарати збільшують обсяг продукованого слизу та за рахунок стимуляції або гастропульмонального рефлексу, або прямою дією полегшують його видалення. Таким чином, відхаркувальні препарати завжди потребують певних умов і часу для реалізації своєї дії, тоді як муколітики починають працювати значно швидше.

Першим лікарським засобом для секретолітичної терапії, зареєстрованим у Європейському Союзі ще в 1963 році, був бромгексин — синтетичне похідне алкалоїду *Adhatoda vasica* вазіцину. Проте бромгексин є проліками — при всіх своїх позитивних властивостях для реалізації фармакологічного ефекту йому треба перетворитись в печінці на активний метаболіт. Тож вже у 1978 році був створений амброксол — активний метаболіт бромгексину, препарат прямої дії, який став

*Мукоактивні агенти вельми відрізняються один від одного за фармакодинамікою, тож сучасний лікар має добре розуміти, у якому випадку та які саме мукоактивні препарати будуть найбільш ефективними та безпечними для пацієнта.*





образом муколітика нового покоління. Амброксол сьогодні широко використовується в медичній практиці не тільки як активний метаболіт муколітика бромгексину, спектр його фармакологічних властивостей є значно ширшим, ніж ми собі уявляємо. Амброксол є не лише класичним муколітиком, що розріджує мокротиння за рахунок деполімеризації кислих полісахаридів бронхіального секрету; він є ще й мукокінетиком — це речовина, яка стимулює мукоциліарний кліренс (МЦК), пришвидшуючи очищення та прискорюючи процес санації дихальних шляхів. Цей ефект амброксолу вочевидь пов'язаний зі здатністю активувати продукцію сурфактанту, що сприяє кращому «ковзанню» мокротиння, запобігаючи адгезії слизу в бронхіолах і бронхах та прискорюючи санацію дихальних шляхів. Крім того, сурфактант є основним фактором захисту легень від несприятливих чинників зовнішнього середовища.

Завдяки поєднанню муколітичних та мукокінетичних властивостей амброксол не лише ефективно

усуває причину виникнення кашлю при інфекційно-запальних процесах — збільшення та застій слизу в дихальних шляхах, але й — за рахунок посилення МЦК — зменшує ризик виникнення синдрому «затоплення» легень розрідженим мокротинням, що спостерігається, зокрема, у педіатричній практиці, людей похилого віку, хворих на саркопенію, цукровий діабет, ослаблених пацієнтів, які не мають змоги повноцінно відхаркувати мокротиння. Адже поки мокротиння лишається в дихальних шляхах, воно є не лише живильним середовищем для мікроорганізмів, але й чинником ремоделювання дихальних шляхів внаслідок затримки їх регенерації та репарації. Тому дуже важливо пам'ятати про це та вживати відповідних заходів.

Амброксол має швидкий ефект, що вигідно відрізняє його від муколітиків-цистеїнів: так, амброксол починає виявляти муколітичні властивості вже протягом 30 хвилин після прийому (ацетилцистеїн — через 60 хвилин, карбоцистеїн — через 120 хвилин, а ердостеїн аж на 4-ту добу).



**За експериментальних та клінічних умов доведено наявність у амброксолу цілого спектру додаткових фармакологічних властивостей.** Амброксол є потужним антиоксидантом, що має дуже важливе значення з огляду на роль оксидативного стресу в патогенезі будь-якого запалення, особливо хронічного. Проти запальна ж дія амброксолу пов'язана зі здатністю впливати на синтез медіаторів запалення — причому це не класичний ЦОГ-залежний синтез простагландинів; це значно глибший вплив, пов'язаний зі змінами цитокінового профілю. Притаманний амброксолу і гіпосенсибілізуючий ефект. Доведена протівірусна дія також доповнює фармакологічний портрет амброксолу. Збільшуючи концентрацію антибіотиків у бронхолегеневій тканині та сприяючи руйнації бактеріальних біоплівки, амброксол виявляє також потужний синергізм з антибактеріальними засобами.

Окремої уваги заслуговують знеболювальні властивості амброксолу. Як і класичні місцеві анестетики, амброксол блокує рух іонів натрію всередину нейрона, що робить неможливим виникнення та проведення нервового імпульсу. Цей ефект, однак, є дозозалежним та виявляється у висококонцентрованих розчинах амброксолу, що забезпечують блокаду максимальної кількості нейрональних Na<sup>+</sup>-каналів. При чому, на відміну від лідокаїну та бензокаїну, амброксол блокує безмієлінові нервові волокна, а отже його знеболювальний ефект не супроводжується відчуттям оніміння або порушенням смаку.

Наявність місцевоанестезуючого ефекту дає змогу комплексно впливати на патогенез захворювань дихальних шляхів: полегшити надсадний кашель, зменшити подразнення горла, що в комплексі сприяє покращенню якості життя пацієнтів. Це є таким собі проявом фармакології XXI століття, коли змагаються вже не комбінації лікарських засобів в одній лікарській формі, а монопрепарати з полімодальною дією,

де одна лікарська форма впливає одразу на кілька патогенетичних ланок та/або симптомів захворювання без додаткового навантаження на організм.

**Логічно, що амброксол має ціле розмаїття лікарських форм:** таблетки (в тому числі вкриті оболонкою), пастилки, капсули, сироп, сольвेलли (вони ж таблетки шипучі), порошок для орального розчину, розчин для інгаляцій та перорального застосування, оромукозальний розчин, розчин для ін'єкцій / інфузій. При цьому варто пам'ятати, що лікарська форма є одним із найважливіших факторів, що визначають фармакокінетику та варіабельність ефектів будь-якого лікарського засобу. Загальновідомо, що розчини забезпечують швидшу та вищу плазмову концентрацію амброксолу, аніж таблетовані форми. **Так, швидкість вивільнення діючої речовини з пероральної лікарської форми збільшується у ряду:**

**таблетка, вкрита оболонкою < капсула  
< таблетка < розчин.**



**Таблетовані форми амброксолу**, окрім відносно повільного настання ефекту через потребу в «роздяганні» лікарської форми — розпадання та розчинення таблетки, мають додаткові недоліки, як-от «цементування» таблеток при зберіганні, що додатково збільшує час їх розпадання; наявність у складі не завжди фізіологічно інертних допоміжних речовини (зокрема, лактоза є провокатором метеоризму, діареї). Потрібно враховувати також проблеми з ковтанням таблеток у окремих груп пацієнтів (зокрема, з хворобою Паркінсона, лежачих хворих, у тому числі постінсультних тощо). Вельми показовим є порівняльне дослідження системної біодоступності амброксолу у різних лікарських формах: так, всмоктування амброксолу з форми перорального розчину складає 81 %, тимчасом як при застосуванні таблеток системного кровотоку досягає лише 73 % від прийнятої дози лікарського засобу.

На противагу пероральному використанню **оромукозальна форма амброксолу** дає змогу не лише якісно реалізувати його муколітичний та мукокінетичний потенціал: засіб починає всмоктуватись вже у ротовій порожнині, швидко виявляючи системну (муколітичну) дію. При цьому висока концентрація амброксолу на місці нанесення дозволяє досягти стійкої блокади натрієвих каналів та забезпечити виразний місцевоанестезувальний ефект з боку слизової оболонки ротоглотки. Таким чином, оромукозальна (або ж така собі «гібридна») лікарська форма амброксолу дає змогу одночасно реалізувати як системну, так і місцеву його дію.

Першою умовно «гібридною» лікарською формою амброксолу були пастилки: їх не можна віднести виключно до місцеводіючих або до пероральних засобів, оскільки пастилки з амброксом виявляють одночасно місцеву та системну дію. За рахунок інтенсивного кровопостачання слизової оболонки ротової порожнини всмоктування діючої речовини починається вже у роті, при цьому відсутній пресистемний метаболізм та втрати лікарської речовини. Як наслі-



док, перевагою такої форми, на додачу до місцевої дії, є ще й швидкий системний ефект та доведено краща біодоступність у порівнянні з таблетованими формами амброксолу. Проте еволюційно пастилки все ж поступаються оромукозальному розчину амброксолу у формі спрею, який **має безліч переваг**:

- відсутній етап «роздягання» або звільнення від лікарської форми, що забезпечує більш швидке всмоктування;
- висока концентрація амброксолу в малому об'ємі — дає змогу не лише реалізувати місцевоанестезувальну активність, але й забезпечує зручність використання (зокрема, для пацієнтів з дисфагією);
- диспергування лікарської речовини — сприяє швидкому ефекту та підвищенню фармакологічної ефективності засобу;
- рівномірне нанесення на слизові оболонки — забезпечує значну площу контакту слизової з амброксом, а також дозволяє топікально реалізувати його вплив на місцеві бактеріальні біоплівки, зокрема, у важкодоступних лакунах і криптах ротоглотки.

Ефективність орального спрею амброксолу при гострому неускладненому фарингіті доведена у клінічних дослідженнях: засіб достовірно зменшує виразність болю вже через 15 хвилин після першого застосування, при цьому тривалість його дії складає 3 години.

Цікавими є результати азійського проспективного мультицентрового рандомізованого контрольованого дослідження, де порівнювали ефективність двох рідких лікарських форм амброксолу — орального спрею та перорального розчину — у дітей з гострими респіраторними інфекціями. Встановлено, що амброксол у формі спрею статистично значуще перевершував розчин за ефективністю впливу на денний та нічний кашель, а також забезпечував достовірно більшу прихильність маленьких пацієнтів до лікування (комплаєнс). Крім того, на тлі застосування амброксолу у формі спрею спостерігали менше побічних реакцій.





Амброксол у формі оромукозального / орального спрею зареєстрований та активно застосовується у 10 країнах Європейського Союзу: у Франції, Італії, Ірландії, Австрії, Іспанії, Греції та на Кіпрі — як місцевий анестетик для симптоматичного лікування болю в горлі; у Португалії, Чехії та Словенії — як муколітик при бронхолегеневих захворюваннях. В Україні ж наявний інноваційний 5 % розчин амброксолу у вигляді дозованого спрею, що має одно-

часно ДВА цих показання! Відповідно до його офіційної інструкції **РЕСПИКС® СПРЕЙ** показаний для:

- 1) лікування гострих та хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу;
- 2) полегшення вираженого болю у горлі при неускладнених респіраторних захворюваннях у дорослих.

Насос-дозатор **РЕСПИКС® СПРЕЮ** забезпечує рівномірну дисперсію розчину на частинки величиною 20-25 мкм (середньо дисперсійні), що оптимально для реалізації як місцевої, так і системної дії, а італійський виробник — **Ай Ті Сі Фарма (ITC FARMA, S.r.L)** — гарантує високі європейські стандарти виробництва та контролю якості лікарського засобу.

**1 струмінь РЕСПИКС® СПРЕЮ** = 0,2 мл розчину = 10 мг амброксолу.

**Стандартна доза для дітей від 12 років та дорослих** складає 3 струмені x 3 рази на добу.

**1 флакон (13 мл)** містить 65 доз — цього вистачає до 7 днів лікування, а за рахунок наявності розпилювача **РЕСПИКС® СПРЕЙ** може тривалий час зберігатися після першого використання.



Вдало підібраний склад допоміжних речовини у складі **РЕСПИКС® СПРЕЮ**, які лише посилюють дію лікарського засобу. Так, гліциридат амонію має протизапальні властивості, левоментол чинить відволікаючий і власний протикашльовий ефекти, треметамол збільшує біодоступність амброксолу, макрогол сприяє пролонгації місцевої дії, а гліцерин та ксиліт зменшують подразнення за рахунок зволоження слизової оболонки горла та верхніх дихальних шляхів. Важливо при цьому, що **РЕСПИКС® СПРЕЙ** не містить цукру, лактози, хімічних барвників, ароматизаторів та консервантів-метилпарабенів, отже його можна

рекомендувати пацієнтам із цукровим діабетом, непереносимістю лактози та схильністю до алергій.

Переваги оромукозального розчину амброксолу у вигляді **РЕСПИКС® СПРЕЮ** можна підсумувати трьома словами: ефективно, зручно, швидко.

Постмаркетингове дослідження за участі більш ніж як 1400 пацієнтів, що нещодавно було опубліковане у вітчизняному профільному виданні, свідчить про високу — 96,5 % (!!!) — задоволеність лікуванням **РЕСПИКС® СПРЕЕМ**, при цьому для більшості опитаних ключовою перевагою є висока швидкість початку дії лікарського засобу.

**РЕСПИКС® СПРЕЙ є першим та єдиним дозованим спреєм амброксолу, який включений до Державного формуляру лікарських засобів, отже, має доведену ефективність та безпеку, а також економічні переваги (два в одному — муколітик та місцевий анестетик). Без сумніву — це відомий лікарський засіб в новій лікарській формі, що стане надійним помічником у лікуванні бронхопульмональних захворювань та болю в горлі.**

### Список використаної літератури

1. Ambroxol and bromhexine expectorants: safety information updated. 14 January 2016. EMA/168579/2015.
2. de Mey C, Patel J, Lakha DR, Richter E, Koelsch S. Efficacy and Safety of an Oral Ambroxol Spray in the Treatment of Acute Uncomplicated Sore Throat. Drug Res (Stuttg). 2015;65(12):658-667
3. Vergin H, Bishop-Freudling GB, Miczka M, et al. [The pharmacokinetics and bioequivalence of various dosage forms of ambroxol]. Arzneimittelforschung. 1985 ;35(10):1591-1595. PMID: 4074420.
4. Faroongsarng D, Rojpiibulstitt M, Kasiwong S, Phadoongsombat N. Ambroxol Lozenge Bioavailability: Part II - Analysis of Additional Systemic Availability. Clinical Drug Investigation. 2004 ;24(11):681-688. DOI: 10.2165/00044011-200424110-00007. PMID: 17523731.
5. Kim H, Yoo JY, Han SB, Lee HJ, Lee KR. Determination of ambroxol in human plasma using LC-MS/MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2003 Jun;32(2):209-216. DOI: 10.1016/s0731-7085(03)00059-1. PMID: 12763530.
6. Ollier C, Sent U, Mesquita M, Michel MC. Pharmacokinetics of Ambroxol Sustained Release (Mucosolvan<sup>®</sup> Retard) Compared with Other Formulations in Healthy Volunteers. Pulmonary Therapy. 2020 Jun;6(1):119-130. DOI: 10.1007/s41030-020-00116-7. PMID: 32372294; PMCID: PMC7229136.
7. Mao Z, Wang X, DI X, et al. Quantitative Detection of Ambroxol in Human Plasma Using HPLC-APCI-MS/MS: Application to a Pharmacokinetic

- Study. Analytical Sciences : the International Journal of the Japan Society for Analytical Chemistry. 2017;33(10):1099-1103. DOI: 10.2116/analsci.33.1099. PMID: 28993581.
8. Faroongsarng D, Rojpiibulstitt M, Kasiwong S, Phadoongsombat N. Ambroxol Lozenge Bioavailability : Part II - Analysis of Additional Systemic Availability. Clinical Drug Investigation. 2004 ;24(11):681-688. DOI: 10.2165/00044011-200424110-00007. PMID: 17523731.
9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Респікс® Спрей (Наказ МОЗ №1648 від 19.09.2023).
10. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятнадцятий. – К. 2023
11. Авдеев С. Н. Основы ингаляционной терапии. Дозированные аэрозольные ингаляторы. Астма и аллергия. - 2013.- №4.-С. 2-7.
12. Чорний В. А., Георгіянц В. А. Розмір частинок оромукозних спреїв як основний параметр, що визначає якість і характеристики продукції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2017. - Вип. 28. - С. 140-147.
13. Пальчевська Т.А., Салій О.О., Баула О.П. Роль допоміжних речовин треметамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. Фармацевтичний журнал. 2021, Т. 76, № 4. С. 64-75.
14. Князькова І.І. Застосування амброксолу у формі спрею для полегшення болю в горлі та вологого кашлю в реальних клінічних умовах. Погляд клінічного фармаколога. Здоров'я України. 2023. № 15 (551). С. 54-55.