І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Застосування амброксолу у формі спрею для полегшення болю в горлі та вологого кашлю в реальних клінічних умовах

І.І. Князькова

Біль у горлі та вологий кашель є одними з найчастіших причин звернень пацієнтів різного віку до сімейного лікаря, а гострі респіраторні вірусні інфекції – вагомою проблемою охорони здоров'я в цілому світі (Cheng L. et al., 2023). Однією з найчастіших скарг за респіраторних інфекцій виступає кашель (Marchant J.M. et al., 2008). Під час лікування кашлю важливим завданням фармакотерапії є покращення мукоциліарного кліренсу, що реалізується за допомогою муколітиків, як-от амброксолу.

За участю лікарів-дослідників:
Н.В. Паршин, Комунальна 2-га міська поліклініка, м. Львів; **Я.О. Лемішко**, **Г.В. Стецура**, Комунальна 5-та міська клінічна поліклініка, м. Львів; **Л.В. Антонюк**, Ратнівська МЛ, Волинська область; **М.А. Губернатор**, сімейний лікар амбулаторія № 1 ЦПМСД № 16 КУ, м. Одеса; **Н.І. Зеленцова**, отоларинголог, «Меделіта МЦ», м. Одеса; **Л.Ф. Искра**, сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 12, м. Одеса; **В.М. Ладанова**, сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 5, м. Одеса; **Е.Г. Нейвірт**, отоларинголог, МКЛ № 1 КУ, м. Одеса; **А.І. Петрук**, отоларинголог, ЦПМСД № 16 КУ, м. Одеса; **Т.В. Петровська**, сімейний лікар, амбулаторія ЗПСМ № 2 ЦПМСД № 5, м. Одеса; **Л.М. Грозна**, амбулаторія ЦПМСД Смілянської міської ради КЗ, м. Сміла; **В.А. Орел**, Третій Черкаський міський ЦПМСД КНП, м. Черкаси.

Незважаючи на широке застосування, механізм дії амброксолу є складним і не з'ясованим остаточно. Секретолітичний ефект амброксолу ґрунтується на його здатності деполімеризувати волокна кислих мукополісахаридів, водночас стимулюючи продукцію нейтральних мукополісахаридів. Своєю чергою, мукокінетична дія цього препарату полягає в безпосередньому впливі на війчасті клітини епітелію дихальних шляхів із покращенням реологічних властивостей секрету та пришвидшенням руху війок. Відзначають також інші плейотропні ефекти амброксолу: антиоксидантний (захист клітинних структур від реактивних форм кисню), протизапальний (пригнічення виділення прозапальних цитокінів лейкоцитами), місцевий анестезувальний (за рахунок блокади натрієвих каналів нейронів) і навіть здатність протидіяти вірусам і бактеріям (завдяки здатності підвищувати концентрації імуноглобулінів A та G, пригнічувати розмноження вірусів і порушувати структуру мікробної біоплівки) (Cazan D. et al., 2018).

У відкритому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні L. Cheng і співавт. (2023) порівнювали ефективність і безпечність амброксолу гідрохлориду у формі спрею й у формі розчину для перорального застосування. Встановлено, що середнє зниження сумарної бальної оцінки кашлю наприкінці курсу лікування в групі спрею становило 4,7±1,54, а в групі розчину – 4,2±1,62 бала (p=0,0005). Середня суб'єктивна оцінка інтенсивності кашлю за візуальною аналоговою шкалою в групі спрею знизилася на 5,7±2,09 бала, в групі розчину – на 5,2±2,04 (p=0,012). У групі спрею було зафіксовано також достовірне покращення якості життя та вищі показники прихильності до лікування (100% проти 81% у групі розчину; p<0,0001). Частота побічних ефектів у групі спрею була меншою (1,33 проти 6,33% у групі розчину), хоча різниця не досягла рівня достовірності.

Крім кашлю, респіраторні інфекції часто характеризуються гарячкою, головним болем, загальним відчуттям утомлюваності та слабкості, утрудненням ковтання, сухістю, першінням, дискомфортом і болем у горлі (ENT Health, 2020). Хоча гострий біль у горлі на тлі вірусних фарингітів є самообмежувальним симптомом, який триває 2-4 дні, він значно погіршує якість життя пацієнта, що виводить на провідні позиції в лікуванні адекватну, швидку, дієву та безпечну знеболювальну терапію. Слід зауважити, що своєчасне усунення болю в горлі дає змогу уникнути зайвих призначень антибіотиків (de Mey C. et al., 2015). Це важливо, оскільки 50-80% усіх таких болів мають вірусну етіологію й не потребують антибіотикотерапії (Wolfrod R.W. et al., 2020). Іншими причинами болю в горлі можуть бути алергії, хронічне постназальне затікання, надмірний кашель та/або голосове навантаження, контакт із подразнювальними речовинами (хімікатами, димом), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, бактеріальний тонзиліт тощо. Для лікування гострого болю в горлі використовують переважно безрецептурні засоби (Terrie Y., 2022).

Амброксол, який починаючи з 80-х років XX сторіччя широко застосовується як секретолітичний засіб, здатний покращувати мукоциліарний кліренс, також має місцеві анестезувальні властивості (Tyrakowski T. et al., 1998; Weiser T. et al., 2002), тому для реалізації цієї активності було розроблено льодяники з амброксолом, а згодом і спрей. Форма спрею є оптимальним варіантом топічного засобу для лікування патологічних станів орофарингеальної ділянки, оскільки спрей забезпечує кращий доступ та, відповідно, вищу концентрацію діючих речовин у вогнищі запалення, ніж розсмоктування льодяника. Іншими перевагами спреїв є зручність і гнучкість режиму застосування, мала кількість допоміжних речовин і здатність розсіювати таку невелику кількість активної речовини, яка не запускає ковтальний рефлекс, і, відповідно, активна речовина протягом довшого часу зберігається на слизовій оболонці (de Mey C. et al., 2015). За результатами дослідження C. de Mey та співавт. (2015), відчутний знеболювальний ефект спрею амброксолу досягається вже через 15 хв після застосування та триває в межах 2 год.

Окремі автори наголошують на доцільності застосування саме форми спрею в дітей, оскільки в педіатричній практиці нерідко спостерігаються незадовільна прихильність і неточне дозування, а зручні спреї з фіксованою кількістю діючої речовини в одному струмені дозволяють хоча б частково подолати цю проблему (Cheng L. et al., 2023).

Обираючи спрей амброксолу, доцільно звернути увагу на дозування. Так, у багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні кумулятивна знеболювальна дія 2,5 мг та 5 мг амброксолу в одному струмені спрею була зіставна з такою у плацебо, а от 10 мг забезпечували достовірне зниження інтенсивності болю, що легко помітити на наведеному графіку динаміки больового синдрому (рис. 1). Застосування 2,5; 5 та 10 мг амброксолу у формі спрею вже після першої дози знижувало інтенсивність болю на 26,0; 26,6 та 32,2% відповідно порівняно зі стартовою інтенсивністю. Показники амброксолу перевищували показник плацебо, для дози 10 мг різниця досягла рівня достовірності. Наприкінці дослідження лікарі-дослідники оцінили ефективність спрею амброксолу в дозі 10 мг як у 1,548 разів вищу, ніж ефективність плацебо, а пацієнти-учасники – як у 1,745 разів вищу. Для менших доз амброксолу цих переваг зафіксовано не було.

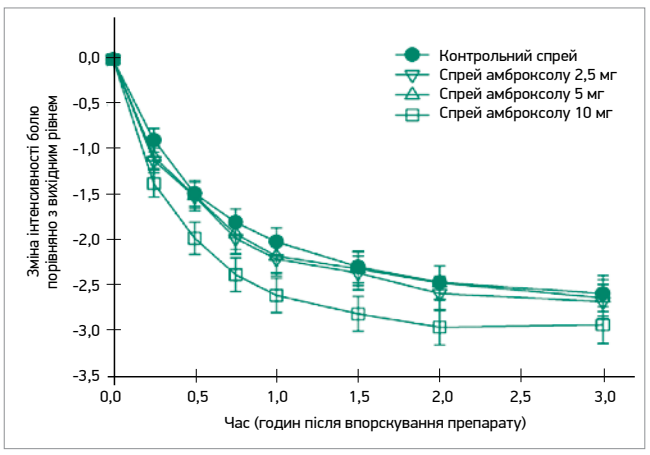

Рис. 1. Часовий перебіг зниження інтенсивності болю в групах плацебо та різних доз амброксолу (de Mey C. et al., 2015)

Пацієнти, які отримували дозу 10 мг амброксолу, рідше мали потребу у швидкому впорскуванні наступної дози: 52,8% та 65% учасників цієї групи вдруге застосували спрей через 4 та 5 год відповідно, натомість для групи плацебо ці показники склали 64,2% та 80,5%. Середній час до другого застосування препарату в групі 10 мг амброксолу становив 4,91±3,09 год, а в групі плацебо – 3,82±1,35 год. Також пацієнти групи 10 мг амброксолу протягом усього курсу лікування потребували меншої кількості доз препарату: 8,0±4,8 проти 9,3±5,2 в групі плацебо. Групи 2,5 мг та 5 мг не відрізнялися за цими показниками від контрольної групи.

Окрім суб'єктивних характеристик ефективності препарату (зменшення інтенсивності больового синдрому, загальна задоволеність пацієнта лікуванням), автори дослідження оцінили й об'єктивну ознаку фарингіту – почервоніння ротоглотки. Після 3-денного курсу лікування спреєм амброксолу в дозі 10 мг жодного почервоніння не спостерігалося в 48% пацієнтів, а після 3-денного застосування плацебо – в 35,8%. Знову ж таки, дози 2,5 та 5 мг такого результату не продемонстрували (de Mey C. et al., 2015).

Зважаючи на поширеність гострих респіраторних інфекцій у щоденній роботі лікаря загальної практики, вивчення питань ефективності, безпечності та суб'єктивної оцінки пацієнтами основних засобів для лікування таких інфекцій є дуже актуальним, що й зумовило доцільність проведення описаного нижче дослідження.

Мета: постмаркетингове дослідження ефективності та безпечності спрею амброксолу в лікуванні вологого кашлю й полегшенні болю в горлі, а також задоволеності пацієнтів цим лікуванням в умовах реальної клінічної практики.

Предмет та методи

У березні – квітні 2023 р. було проведено багатоцентрове клінічне обсерваційне дослідження. Критеріями включення в дослідження були відповідні скарги та клінічна картина, за наявності яких лікар приймав рішення призначити амброксол у формі спрею (Респикс Спрей, Ай Ті Сі Фарма С.р.л., Італія). Критеріями виключення виступали: вік до 12 років (за умови призначення препарату Респикс Спрей із приводу вологого кашлю) та вік до 18 років і понад 60 років (за умови призначення препарату Респикс Спрей із приводу болю в горлі); вагітність, лактація; печінкова та/або ниркова недостатність; анамнестичні дані про алергічні реакції на амброксол або будь-які допоміжні речовини, що входять до складу препарату. Засіб призначався в стандартних дозах. Зокрема, при застосуванні з метою лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, в дорослих і дітей віком понад 12 років стандартна доза становить по 3 струмені спрею 3 рази на добу, що відповідає 90 мг амброксолу, а при застосуванні для полегшення виразного болю в горлі за неускладнених респіраторних захворювань у дорослих – по 3 струмені спрею 4 рази на добу, що дорівнює 120 мг амброксолу гідрохлориду. Тривалість лікування в разі застосування з приводу болю в горлі становила не більш як 3 дні, в разі застосування при вологому кашлі – не більш як 4-5 днів, але за потреби й після повторної консультації лікаря тривалість лікування могла бути подовжена до 14 днів.

По закінченню лікування проводився очний або телефонний контроль стану пацієнта, під час якого учасникам пропонували визначити одну з трьох характеристик препарату (швидкість початку дії, тривалість ефекту після застосування або зручність у використанні), яку вони вважають головною перевагою досліджуваного препарату, а також оцінити загальну задоволеність від використання препарату за шкалою від 0 до 10, де 0 – абсолютна незадоволеність і повна відсутність ефекту, а 10 – абсолютна задоволеність, виразний швидкий ефект.

Результати й обговорення

Усього опрацьовано відповіді 1433 пацієнтів віком від 12 до 81 року з 14 областей України (Вінницька – 95 осіб, Волинська – 100, Дніпропетровська – 130, Житомирська – 49, Запорізька – 51, Івано-Франківська – 1, Київська – 203, Кіровоградська – 131, Львівська – 107, Одеська – 277, Рівненська – 100, Хмельницька – 95, Черкаська – 40, Чернігівська – 54).

Одночасно на кашель і біль у горлі скаржилися 804 пацієнти (56,10%), лише на біль у горлі – 295 (20,59%), лише на кашель – 327 (22,82%); у 7 осіб (0,49%) спостерігалися інші скарги (задишка, підвищення температури тіла, слабкість тощо) (рис. 2).

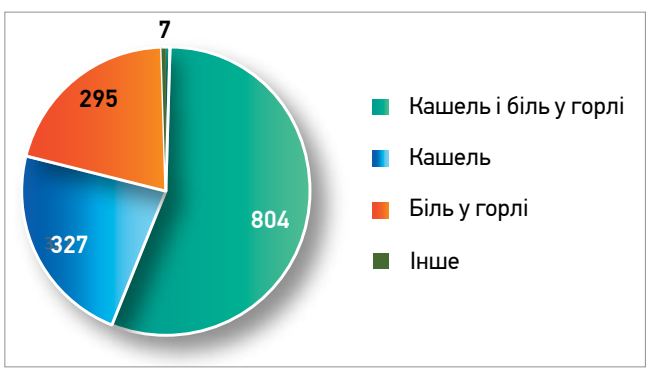

Рис. 2. Поширеність скарг (за кількістю пацієнтів)

\\DESIGN-JULIA\ ++Органосін Респікс_15_2023

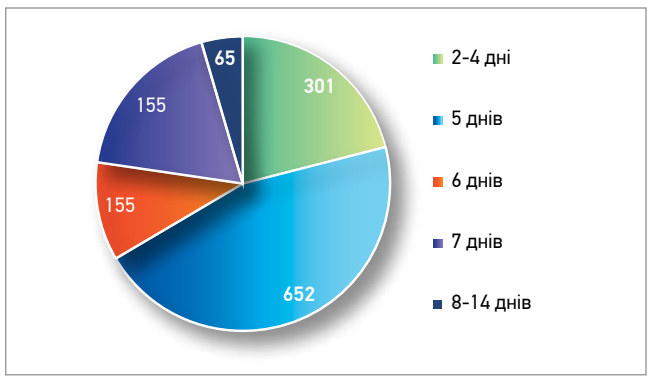

Рис. 3. Тривалість використання Респикс Спрею (за кількістю пацієнтів)

Рис. 4. Головні переваги Респикс Спрею (за кількістю пацієнтів, які визнали перелічені переваги головними)

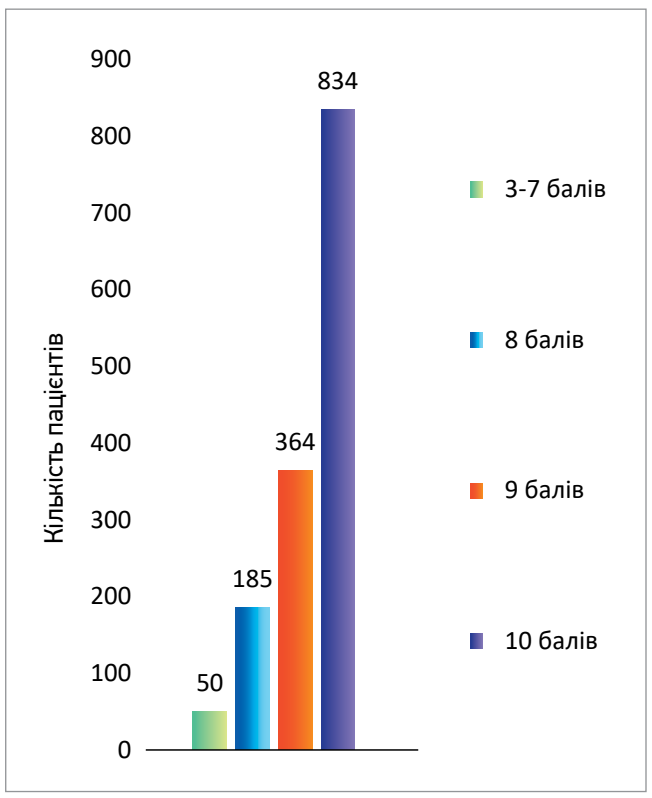

Рис. 5. Оцінка задоволеності пацієнтів лікуванням Респикс Спреєм

Тривалість лікування становила від 2 до 14 днів, найбільша кількість учасників (45,50%) застосовувала препарат упродовж 5 днів (рис. 3). Ці дані дещо відрізняються від ґрунтовного дослідження різнодозових спреїв амброксолу, проведеного C. de Mey і співавт. (2015), у якому середня тривалість лікування становила 2,2±0,8 дня. Така відмінність може бути наслідком ретельного відбору пацієнтів для рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, що значно відрізняє їх від загальної різнорідної популяції в умовах досліджень реальної клінічної практики.

Побічні ефекти при використанні Респикс Спрею спостерігалися дуже рідко. Жодних несприятливих побічних дій не було зафіксовано в 1351 пацієнта (94,27%), незначними вони були в 75 осіб (5,24%), а виразними й такими, що потребували скасування препарату, – лише в 7 учасників (0,49%). Це приблизно відповідає результатам інших авторів, у дослідженні яких кількість побічних ефектів для аналогічної дози амброксолу в спреї складала 10,6%, а серйозних побічних явищ, котрі потребували відміни препарату, не спостерігалося (de Mey C. et al., 2015).

Оцінюючи характеристики препарату, **швидкість початку дії** на перше місце поставили 800 (55,83%) учасників, **тривалість ефекту після застосування** – 325 (22,68%), **зручність у використанні** – 282 (19,68%). Ще 26 (1,81%) учасників не змогли виділити основної переваги серед перелічених трьох ознак Респикс Спрею й назвали головними дві або всі три характеристики (рис. 4). Один з учасників додатково наголосив на такій перевазі, як висока безпечність застосування препарату, оскільки мав тяжке фонове захворювання (волосатоклітинний лейкоз). Швидкість початку дії важко переоцінити, оскільки больовий синдром при фарингітах може бути дуже сильним і пацієнти з тривалим болем нерідко тиснуть на лікаря, вимагаючи призначення антибіотиків, що суперечить правилам раціонального застосування цих засобів (van Driel M.L. et al., 2006).

Загальна задоволеність пацієнтів лікуванням була високою. Максимальну оцінку (10 балів) застосуванню Респикс Спрею поставили 834 (58,20%) пацієнтів, 9 балів – 364 учасники (25,40%), 8 балів – 185 (12,90%), а ≤7 балів – лише 50 осіб (3,50%) (рис. 5). Вивчення задоволеності пацієнтів лікуванням активно проводиться з 1990-х рр. і в наш час стало невід'ємною складовою оцінки якості надання медичних послуг (Aerlyn G.D., Paul P.L., 2003). Вважається, що позитивне сприйняття пацієнтом медичної допомоги (призначеного препарату, умов медичного закладу тощо) прямо корелює з його прихильністю до лікування та, відповідно, результатом терапевтичного втручання. ***Отже, отримані високі показники задоволеності пацієнтів лікуванням Респикс Спреєм є предикторами гарної прихильності до цього лікарського засобу.***

Загалом висока задоволеність пацієнтів Респикс Спреєм при застосуванні його в реальних клінічних умовах свідчить про його ефективність і безпечність в усуненні болю в горлі та полегшенні вологого кашлю, що відповідає результатам C. de Mey та співавт. (2015).

Висновки

Спрей амброксолу реалізує водночас і муколітичну, і місцеву анестезувальну дію, що зумовлює доцільність його застосування як із метою полегшення вологого кашлю, так і для зменшення болю в горлі. За даними літератури, оптимальною дозою амброксолу для топічного застосування є 10 мг на одне впорскування. Використання в умовах реальної клінічної практики за участю 1433 пацієнтів виявило: амброксол у формі спрею (Респикс Спрей) ефективно полегшує кашель та усуває біль у горлі, про що свідчить висока задоволеність пацієнтів лікуванням (96,51% учасників дослідження оцінили свою задоволеність Респикс Спреєм у 8-10 балів за 10-бальною шкалою). Респикс Спрей добре переноситься: не було виявлено жодних побічних ефектів у 94,27% учасників, у 5,24% вони були незначними, а скасування призначеного препарату потребували лише 0,49% учасників. Ключовими перевагами Респикс Спрею є висока швидкість початку дії, значна тривалість ефекту після застосування та зручність у використанні, причому для більшості пацієнтів головною перевагою виявився швидкий ефект.

Отже, отримані результати обґрунтовують доцільність включення Респикс Спрею до комплексного лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, а також симптоматичного лікування болю в горлі. В обсерваційному дослідженні в умовах реальної клінічної практики Респикс Спрей продемонстрував відмінні показники безпеки та високий рівень задоволеності пацієнтів.