

М.М. Кочуєва, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Результати застосування амброксолу у формі спрею: як один препарат вирішує багато питань

Амброксол – відомий муколітичний засіб, що вже майже пів століття застосовується в лікуванні респіраторних захворювань. Цікаво, що амброксол здатен індукувати автофагію, що робить його потенційним кандидатом у засоби для патогенетичного лікування не тільки бактеріальних, а й вірусних інфекцій, у тому числі коронавірусної хвороби (COVID-19) (Alkotaji M., 2020).



М.М. Кочуєва

Автори дослідження (зокрема): О.Д. Галька, терапевт, СП МП № 2, м. Івано-Франківськ; І.М. Дитко, терапевт дільничий, Калуський міський центр ПМСД; М.В. Бадик, терапевт, КНП ЦПМД РСР, смт Рожнятів; І.П. Семен, сімейний лікар, КНП «Рогатинський ЦПМСД»; І.Б. Демків, терапевт, КМЦ ПМСД, м. Калуш; Н.А. Дмитрів, сімейний лікар, ЗПСМ КНП ЦПМД ДМР, м. Долина; О.А. Голубовська, лікар-терапевт, Калуський міський центр ПМСД; В.А. Атаманова, сімейний лікар, Мисьна поліклініка № 4, м. Хмельницький; С.Д. Мочилін, КП ЦПМСД, м. Славутич; К.М. Мороз, КУ «Амбулаторія № 6» ЦПМСД № 3, м. Одеса; О.М. Білошицький, КУ «Балтський центр ПМСД» Балтської міської ради Одеської області.

Амброксолу, як і його попереднику бромгексину, притаманний мукорегуляторний вплив, підтверджений у клінічних дослідженнях. Проте структурні відмінності молекули амброксолу забезпечують його додаткові опосередковані фармакологічні властивості, в т. ч. здатність стимулювати вироблення сурфактанту, протизапальну дію (за рахунок зменшення вмісту метаболітів арахідонової кислоти та прозапальних цитокінів), антиоксидантний вплив, підсилення локального власного захисту, спрямованого на пригнічення реплікації бактерій і вірусів. Опосередкована противірусна дія амброксолу може бути також обумовлена активацією природних інгібіторів протеаз, а антибактеріальна – здатністю цього муколітика порушувати структуру мікробної біоплівки. Крім описаних вище ефектів, амброксол полегшує виведення слизу, сприяючи продуктивному кашлю та активуючи мукоциліарний транспорт (Kanter A. et al., 2020; Alkotaji M., 2020; Cazan D. et al., 2018).

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

Амброксолу притаманні й місцеві анестезувальні властивості. Ця речовина впродовж десятиліть застосовується для лікування хвороб дихальної системи, включаючи гострий фарингіт (Souza R. et al., 2019). Анестезувальний ефект амброксолу при топічному застосуванні досягається вже через 15 хв та триває у межах 2 год (de Mey C. et al., 2015).

У Франції, Італії, Ірландії, Австрії, Іспанії, Греції і на Кіпрі амброксол зареєстрований та активно застосовується у формі оромукозального/орального спрею – як місцевий анестетик для симптоматичного лікування болю в горлі; у Португалії, Чехії та Словенії – як муколітик при бронхолегеневих захворюваннях. В Україні ж

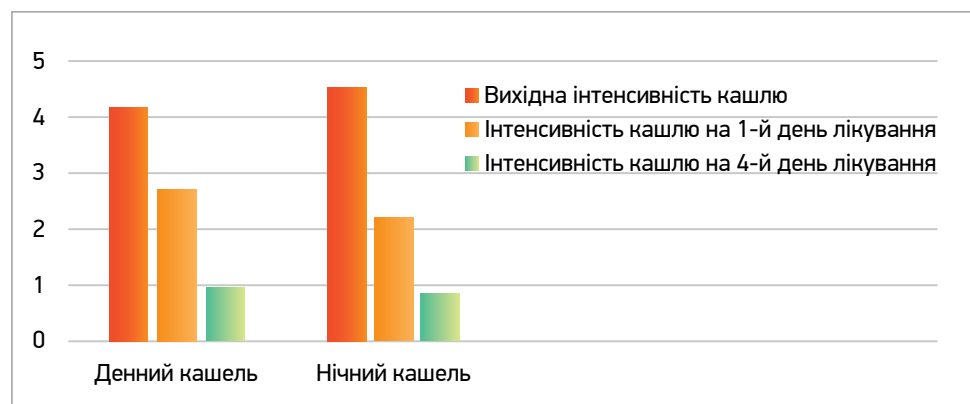


Рис. 1. Динаміка інтенсивності денного та нічного кашлю в пацієнтів, які отримували лікування Респік® Спреєм (у балах)

наявний інноваційний 5% розчин амброксолу у вигляді дозованого спрею (Респік® Спрей, виробник – «Ай Ті Сі ПРОДАКШН, С.Р.Л.», Італія), що має одночасно два ці показання. Відповідно до офіційної інструкції, Респік® Спрей показаний: 1) для лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушеннями утворення та виведення слизу; 2) для полегшення вираженого болю в горлі при неускладнених респіраторних захворюваннях у дорослих. Продемонстровано, що спрей амброксолу здатен знижувати інтенсивність кашлю потужніше, ніж розчин для перорального застосування (на $5,7 \pm 2,09$ проти $5,2 \pm 2,04$ бала за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ); $p=0,012$). Крім того, застосування спрею супроводжується більш високими показниками прихильності до лікування, ніж при використанні перорального розчину (100 проти 81%; $p<0,0001$) (Cheng L. et al., 2023). Спрей амброксолу має й інші переваги, зокрема зручність у використанні, гнучкість режиму застосування, малу кількість допоміжних речовин. Під час упорскування спрею розсіюється ефективна кількість активної речовини, що дозволяє мінімізувати потенційні побічні дії та протягом тривалого часу підтримувати достатній рівень амброксолу на поверхні слизової оболонки горла (de Mey C. et al., 2015).

Для підтвердження ефективності та безпеки Респік® Спрею було проведено постмаркетингове обсерваційне

спостереження в умовах амбулаторного лікування.

Пацієнти та методи

Спостереження складалося з 2 частин: за участю пацієнтів із переважно денним та/або нічним кашлем і за участю хворих із болем у горлі. В дослідженні взяли участь особи віком від 12 до 60 років із відповідними скаргами та діагнозами, що передбачали застосування амброксолу гідрохлориду. Критерії виключення: вік <12 років (за умови призначення препарату Респік® Спрей щодо вологого кашлю) та <18 років і >60 років (за призначення препарату Респік® Спрей щодо 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. Респік® Спрей призначався в стандартних дозах: у разі лікування гострих і хронічних бронхолегеневих захворювань, що супроводжуються порушеннями утворення та виведення слизу, – по 3 струмені спрею 3 р/добу (відповідає 90 мг амброксолу гідрохлориду), а в разі симптоматичного лікування болю в горлі за неускладнених респіраторних захворювань – по 3 струмені спрею 4 р/добу (відповідає 120 мг амброксолу гідрохлориду). Тривалість лікування в кожному

окремому випадку визначалася лікарем індивідуально.

Дизайн дослідження передбачав суб'єктивну оцінку пацієнтом особливостей лікарської форми у балах від 1 до 10. Усі хворі окремо оцінювали швидкість початку дії, тривалість ефекту, зручність у застосуванні та загальну задоволеність лікуванням Респік® Спреєм, а також зазначали наявність і тяжкість побічних реакцій. У пацієнтів із кашлем додатково проводилася оцінка вираженості окремо денного та нічного кашлю (у балах від 1 до 5, де 0 – відсутність кашлю; 5 – виражений болісний кашель) на момент звернення до лікаря, через 1 день лікування та на 4-й день лікування. Своєю чергою, в пацієнтів із болем у горлі оцінювалася вираженість цього болю за ВАШ (у балах від 0 до 5, де 0 – відсутність болю; 5 – виражений біль) на момент звернення до лікаря, через 1 день лікування та на 3-й день лікування.

Результати

Кашель

Дані щодо пацієнтів із кашлем надали 97 лікарів із різних лікувально-профілактичних закладів України; сумарно проаналізовано анкети 1325 пацієнтів з 14 областей. Діагнози розподілилися так: більшість припадала на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ, 560 осіб; 42,26%), трахеобронхіт (гострий або загострення хронічного, 329 осіб; 24,83%); ларинготрахеїт (гострий чи загострення хронічного, 319 осіб; 24,07%). Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 16 осіб мали лабораторно підтверджений COVID-19, 2 учасники – бронхіальну астму, 11 – загострення ХОЗЛ, 6 – гостру пневмонію.

Середній вік пацієнтів склав $38,66 \pm 13,96$ року. Початкова інтенсивність денного кашлю в середньому становила $4,14 \pm 4,34$ бала, нічного – $4,44 \pm 1,29$ бала. Вже на 1-й день лікування спостерігалася зниження

Продовження на стор. 22.

Результати застосування амброксолу у формі спрею: як один препарат вирішує багато питань

Продовження. Початок на стор. 21.

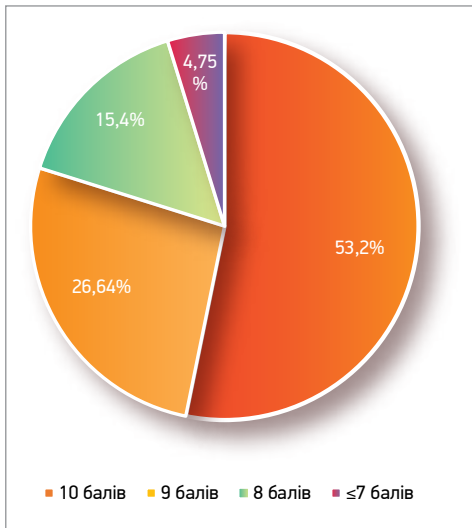


Рис. 2. Розподіл задоволеності пацієнтів із кашлем лікуванням Респікс® Спреєм за бальними оцінками

цих показників до $2,71 \pm 1,31$ бала та $2,18 \pm 1,14$ бала відповідно, а на 4-й день – денного кашлю до $0,93 \pm 0,86$ бала, а нічного – до $0,81 \pm 0,29$ бала (рис. 1). Отже, Респікс® Спрей чинив позитивну дію, сприяючи зменшенню як денного, так і нічного кашлю.

Крім оцінки інтенсивності кашлю, пацієнти також надали свої відповіді щодо задоволеності окремими характеристиками Респікс® Спрею: швидкістю початку дії, тривалістю ефекту, зручністю застосування. В середньому швидкість початку дії Респікс® Спрею учасники дослідження оцінили на рівні $8,54 \pm 1,99$ бала, а тривалість ефекту – на рівні $8,53 \pm 1,46$ бала. Найвищу оцінку швидкості початку дії (10 балів) цьому препарату дав 381 пацієнт (28,75%), на рівні 9 балів цей параметр оцінили 354 учасники (26,72%), 8 балів – 302 хворих (22,79%), ≤7 балів – 288 осіб (21,74%).

За оцінками пацієнтів, Респікс® Спрей є дуже зручним у застосуванні, про що свідчить середня оцінка зручності його застосування на рівні $9,54 \pm 5,17$ бала. Загальна задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм в осіб із кашлем склала $9,26 \pm 1,05$ бала. Свою задоволеність від цього терапевтичного засобу оцінили на рівні 10 балів (максимально) 705 (53,2%) пацієнтів, на рівні 9 балів – 353 (26,64%) особи, на рівні 8 балів – 204 (15,40%) особи і ≤7 балів – лише 63 (4,75%) пацієнти (рис. 2). Загалом високу задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм (8-10 балів) відзначили 95,24% учасників.

Безпеку лікування кашлю Респікс® Спреєм можна оцінити як високу. Побічні реакції, серед яких сухість у горлі (4), відчуття печіння або першіння у горлі (5), набряк і гіперемія ділянки глотки (3), виникнення швидкоплинного болю в горлі (1), поява висипу неуточненого характеру (1), артеріальна гіпотензія (1), спостерігалися лише в 16 (1,2%) пацієнтів. Усі побічні реакції мали легкий характер і в жодному з випадків не зумовлювали передчасної відміни лікування.

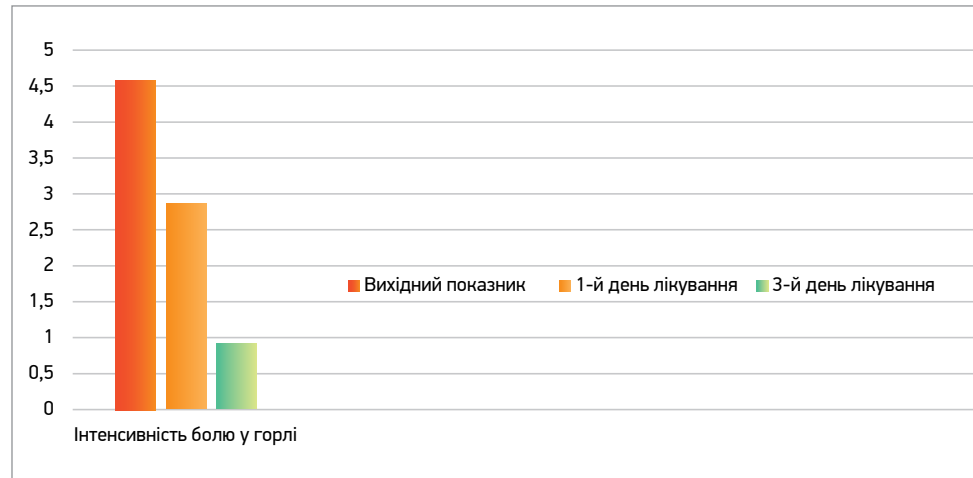


Рис. 3. Динаміка інтенсивності болю в горлі у пацієнтів, які отримували лікування Респікс® Спреєм (у балах)

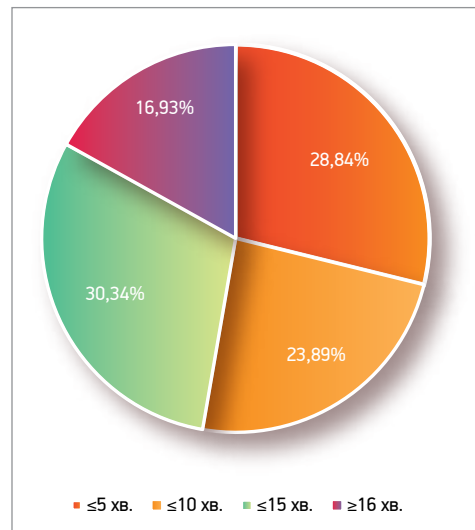


Рис. 4. Швидкість усунення болю в горлі під дією 3 впорскувань Респікс® Спрею

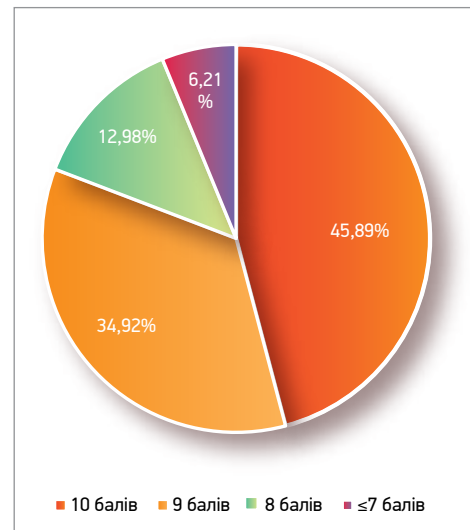


Рис. 5. Розподіл задоволеності пацієнтів із болем у горлі лікуванням Респікс® Спреєм за бальними оцінками

Біль у горлі

Дані щодо пацієнтів із болем у горлі надали 139 лікарів із різних лікувально-профілактичних закладів України; сумарно проаналізовано анкети 1595 пацієнтів з 13 областей України. Найпоширенішу групу діагнозів склали ураження верхніх дихальних шляхів – гострий риносинусит, ларингіт, ларинготрахеїт, фарингіт, назофарингіт, трахеїт, бронхіт (612 осіб; 38,37%). Також часто діагностувалися ГРВІ (578 пацієнтів; 36,34%). Серед пацієнтів, які брали участь у дослідженні, 5 осіб мали підтверджений

COVID-19, 3 – бронхіальну астму, 14 – ХОЗЛ.

Середній вік пацієнтів був зівставним із показником групи з кашлем і становив $37,28 \pm 12,74$ року. Початкова інтенсивність болю в горлі складала $4,57 \pm 1,93$ бала, однак уже після 1-го дня лікування знижувалася до $2,85 \pm 0,93$ бала, а через 3 дні лікування – до $0,91 \pm 0,88$ бала (рис. 3).

Середній час до початку знеболювальної дії після 3 впорскувань Респікс® Спрею склав $11,94 \pm 7,28$ хв, середня тривалість анальгезії – $3,39 \pm 1,56$ год. 460 (28,84%) учасників

зазначили, що Респікс® Спрей забезпечував знеболення горла вже через ≤5 хв, 381 пацієнт (23,89%) повідомив про настання анальгетичного ефекту через ≤10 хв, 484 особи (30,34%) зафіксували усунення болю через ≤15 хв. Лише в 270 хворих (16,93%) ларингофарингеальний біль зник через ≥16 хв. Отже, у 83,07% випадків Респікс® Спрей усував біль у горлі протягом ≤15 хв (рис. 4).

Для повного усунення симптомів пацієнти потребували в середньому $5,48 \pm 1,61$ дня. Загальна задоволеність хворих застосуванням Респікс® Спрею була дуже високою: середній її рівень становив $9,24 \pm 2,56$ бала. Показник задоволеності лікування цим терапевтичним засобом оцінили на рівні 10 балів (щонайбільше) 732 (45,89%) пацієнти, на рівні 9 балів – 557 (34,92%) осіб, на рівні 8 балів – 207 (12,98%) осіб і ≤7 балів – лише 99 (6,21%) пацієнтів (рис. 5). Висока задоволеність лікуванням Респікс® Спреєм (8-10 балів) спостерігалася в 93,77% учасників.

Безпека лікування Респікс® Спреєм серед пацієнтів із болем у горлі також була високою. Побічні реакції спостерігалися лише в 24 (1,5%) пацієнтів, зокрема в 7 осіб спостерігалася сухість слизової оболонки горла (2 учасників зауважили, що застосовували одночасно декілька різних спреїв та/або льодяників для полегшення болю і не впевнені, що сухість у горлі була наслідком застосування саме Респікс® Спрею), в 2 осіб – головний біль, у 9 хворих – відчуття печіння або першіння в горлі, в 1 особи – печія (в анамнезі – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба). Всі побічні реакції мали легкий перебіг і в жодному з випадків не спричинили передчасної відміни лікування.

Отже, в проведеному постмаркетинговому спостереженні було зафіксовано високу ефективність, відмінні показники безпеки та високу задоволеність пацієнтів застосуванням Респікс® Спрею як при болю в горлі, так і при денному / нічному кашлі.

Висновки

Спрею амброксолу притаманна багатогранна терапевтична дія, зокрема муколітична, місцева анестезувальна, антиоксидантна, протизапальна, протівірусна й антибактеріальна. Ці ефекти зумовлюють доцільність застосування амброксолу у формі спрею як для зменшення інтенсивності кашлю, так і для полегшення болю в горлі, а також з метою сприятливого впливу на перебіг низки ГРВІ, збільшення комплаєнтності до лікування та зниження його загальної вартості за рахунок застосування одного препарату для усунення двох проблем: кашлю та болю в горлі. Проведене постмаркетингове спостереження (1325 пацієнтів із денним / нічним кашлем; 1595 хворих із болем у горлі) продемонструвало, що спрею амброксолу («Ай Ті Сі ПРОДАКШН, С.Р.Л.», Італія) ефективно полегшує кашель й усуває біль у горлі, що підтверджують високі показники задоволеності пацієнтів лікуванням (на рівні 8-10 балів за 10-бальною шкалою своє лікування Респікс® Спреєм оцінили 95,24% учасників із кашлем і 93,77% учасників із болем у горлі). Респікс® Спрей добре переносився: жодних побічних реакцій не було зафіксовано в 98,8% пацієнтів із кашлем і в 98,5% пацієнтів із болем у горлі. Жодна з побічних реакцій не виявився тяжкою і не потребувала відміни препарату.

Отже, отримані під час проведення постмаркетингового спостереження результати обґрунтовують доцільність включення Респікс® Спрею до комплексної терапії захворювань дихальної системи, що супроводжуються порушенням утворення та виведення слизу, а також болем у горлі. В умовах реальної клінічної практики Респікс® Спрей демонстрував відмінні показники ефективності та безпеки, а також високий рівень задоволеності пацієнтів.