

Лазолван®

амброксолу гідрохлорид

Потрійна дія проти кашлю:

РОЗРІДЖУЄ

густе мокротиння^{1,2}



ВИВОДИТЬ

мокротиння
з дихальних шляхів⁴



ЗАХИЩАЄ

легені^{3,4}

Лазолван®

Розчин для інгаляції
та перорального
застосування

Переваги:⁴

- 1** Препарат можна застосовувати для дітей до 2 років за призначенням лікаря
- 2** Не залежить від прийому їжі
- 3** Можна використовувати у всіх сучасних інгаляторах (окрім парових)
- 4** Можна змішувати з фізіологічним розчином у пропорції 1:1

Лазолван® МАКС

Переваги:

- 1** пролонгована дія⁶
- 2** 1 раз на добу⁵
- 3** не залежить від прийому їжі⁵



1. De Castro T., Cacanindin D. Clinical Trial on Ambroxol in Acute and Chronic Bronchitis //Phil. J. Internal Medicine. - 1988 Nov-Dec 26. - pp. 363-367. 2. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. №5. С. 357. 3. Дворецкий Л.И. Место муколитиков в комплексной терапии больных хроническим бронхитом//РМЖ. 2007. №6. С. 450. 4. Інструкція для медичного застосування препарату ЛАЗОЛВАН®, розчину для інгаляцій та перорального застосування, 15 мг/2 мл. Наказ МОЗ України № 1116 від 20.09.2017. РП UA/3430/06/01. 5. Інструкція для медичного застосування препарату ЛАЗОЛВАН® МАКС, капсули з пролонгованою дією 75 мг. Наказ МОЗ України № 1116 від 20.09.2017. РП UA/3430/02/01. 6. J.Stauder. Behandlung bronchialer Sekretionserungen. Klinische erfahrungen mit einer modernen Reträdkopsel //The papiewoche 36,1985: 1490-1497.

Використання сучасних муколітиків: італійський досвід

Першого листопада в Києві відбулася інтерактивна науково-практична конференція у форматі телемосту за участю різних міст України (Харків, Дніпро, Одеса, Львів та ін.). Модератором заходу виступила професор кафедри дитячих та підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Галина Петрівна Мозгова.

У рамках програми конференції завідувач педіатричного відділення університетської клініки Ponte San Petro (м. Мілан, Італія), член Американської торакальної асоціації, Європейської респіраторної асоціації, Європейської академії алергології та клінічної імунології й Італійського товариства з вивчення респіраторних захворювань у дітей професор А. Кантар виступив із доповіддю «Кашель у дітей. Сучасні алгоритми лікування. Роль та місце муколітиків».

Професор А. Кантар нагадав слухачам, що кашель є рефлекторною модифікацією нормального дихання. При цьому механізми кашлю за різних патологічних станів (аспірація стороннього тіла, вірусна інфекція, соматичні причини тощо) суттєво відрізняються. Для клінічної практики важливо розрізнити типи кашлю. Зокрема, **гострим вважається кашель, що триває <2 тиж, тривалим гострим – 2-4 тиж, хронічним – >4 тиж, стійким – що зберігається після проведеного лікування.** Однак, згідно з британською класифікацією, хронічним кашель вважають, якщо він триває >8 тижнів. Окремо виділяють специфічний кашель, пов'язаний із чітко визначеним патологічним станом, та неспецифічний, коли асоціація з будь-якою хворобою відсутня (Gibson, 2010). Важливість диференціації кашлю на гострий і хронічний полягає в тому, що за 3-4 тиж більшість пацієнтів із кашлем, що виник унаслідок звичайних інфекційних чинників, одужує. У групі хронічного кашлю залишаються дорослі та діти, які можуть потребувати подальшого обстеження для з'ясування причин кашлю.



Провідними причинами кашлю в дорослих є бронхіальна астма, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, синдром постназального затікання, хронічний, постінфекційний або еозинофільний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень або поєднання цих патологічних станів. Однак кашель у дітей відрізняється від кашлю в дорослих пацієнтів. Причинами відмінностей є незрілість анатомії дихальних шляхів, вікові особливості нервової регуляції й імунітету, більш сильний вплив забруднення довкілля та пасивного куріння тощо.

Дитячий кашель має 2 головні фенотипи – сухий і вологий. Найпоширенішою причиною обох є інфекція (бронхіт бактеріальної етіології, постінфекційні стани тощо). Ведення педіатричних пацієнтів із кашлем ускладнюється тим, що вибір препаратів для терапії дітей є доволі обмеженим, оскільки це питання вивчалось в українській невеликій кількості досліджень.

Часта причина кашлю в дітей – затяжний бактеріальний бронхіт (ЗББ), на позначення якого також послуговуються термінами «персистуюча ендобронхіальна інфекція», «хронічний бронхіт», «затяжний бронхіт», «пребронхоектаз».

ЗББ зазвичай виникає у віковому періоді до 5 років і супроводжується хронічним вологим кашлем, а також мінімальними неспецифічними системними ефектами внаслідок впливу інфекційного процесу та порушень сну. Після стандартного (тривалістю 5-7 днів) курсу антибіотиків кашель або рецидивує протягом 2-3 днів, або дещо зменшується, проте повністю подолати його не вдається. У зв'язку з цим діти з ЗББ потребують тривалої антибіотикотерапії: 2-, а іноді й 4-тижневих курсів амоксициліну/клавуланату (22,5 мг/кг 2 р./добу), що пояснюється формуванням патогену у дихальних шляхах біоплівки. Основними етіологічними чинниками ЗББ є гемофільна паличка, пневмокок і мораксела (Chang, 2008).

Активне лікування ЗББ дуже важливе, оскільки ще в 1931 р. Boyd повідомив, що рецидивуючий/хронічний бронхіт є другою за частотою після бронхопневмонії причиною виникнення бронхоектазів у дітей. У дослідженнях цього автора пневмокок і гемофільна паличка також були одними з найпоширеніших мікроорганізмів, ідентифікованих під час аспірації легеневого вмісту. Окремим різновидом хронічного кашлю є кашель, що спонтанно минає. Він виникає в дітей старшого віку, зазвичай сухий, не супроводжується хрипами. Пацієнтам із таким кашлем властиві нормальна рентгенограма органів грудної клітки (ОГК) та відсутність змін під час проведення спірометрії.

При веденні дітей із хронічним кашлем особливо важливо ретельно зібрати анамнез, отримавши відповіді на такі запитання:

- Як і коли почався кашель?
- Як його природа (вологий, продуктивний, сухий) та характеристики (гавкаючий, судомний)?
- Чи є кашель ізольованим симптомом чи виникає в поєднанні з ринітом, хрипами тощо?

- Що спричиняє кашльові поштовхи (фізична активність, ковтальні рухи)?
- Чи наявний сімейний анамнез респіраторних симптомів, хвороб (передусім туберкульозу), атопії?
- Які медикаменти, здатні провокувати кашель, приймає дитина?
- Як батьки лікують кашель дитини і чи є результати цього лікування?
- Чи кашляє ще хтось в сім'ї?
- Чи зникає кашель під час сну?
- Чи знає дитина вплив тютюнового диму (пасивне куріння)?

Необхідно також виключити ймовірні тяжкі хвороби легень, зокрема:

- муковісцидоз (за потовою пробою, генотипуванням);
- імунодефіцитні стани (за вмістом лейкоцитів, рівнями та типами імуноглобулінів, утворенням антитіл, фенотипуванням лімфоцитів);
- первинну дискінезію війок (за браш-біопсією);
- ЗББ (за рентгенографією ОГК, культуральним дослідженням мокротиння, аналізом відповіді на антибактеріальну терапію);
- повторну легеневу аспірацію (за відеофлуороскопією, бронхоальвеолярним лаважем);
- залишкове аспіроване стороннє тіло (за рентгенографією ОГК, комп'ютерною томографією (КТ) високої розподільної здатності, бронхоскопією);
- туберкульоз (за рентгенографією ОГК, реакцією Манту, γ-інтерфероновими тестами);
- анатомічні вади (за бронхоскопією, КТ);
- інтерстиційне захворювання легень (за спірометрією, рентгенографією ОГК, КТ, біопсією легень).

Таким чином, узагальнюючи потребу в лабораторних та інструментальних дослідженнях, можна сказати, що більшість дітей із хронічним кашлем потребують рентгенографії ОГК, за можливості – спірометрії, вивчення зразка мокротиння та визначення наявності атопії.

Щодо лікування, то нині акцент робиться на безрецептурних препаратах, які є дієвими та безпечними. Обираючи препарат, треба враховувати механізм його дії. Для цього пригадуємо механізм мукоциліарного кліренсу, який має дві основні складові: війчастий епітелій і двошаровий слиз (так звана модель респіраторного слизу «гель на штиці»). Верхній шар слизу є гелевим, а нижній, в якому рухаються війки, – водно-колоїдним. За умови згущення нижнього шару слизу рух війок значно утруднюється. Війки респіраторного епітелію рухаються таким чином, щоб найбільш ефективно виводити слиз і патогени, а саме в носовій порожнині – у напрямку до гортані, а в нижніх дихальних шляхах – знизу вгору.

Запальний процес призводить до гіперсекреції бронхіального слизу, циліарної дисфункції та змін складу і біофізичних властивостей секрету дихальних шляхів. Запальні клітини, особливо нейтрофіли, мобілізовані в дихальні шляхи для боротьби з інфекцією, зникають із них, підлягаючи апоптозу або некрозу. Некротизовані нейтрофіли вивільняють прозапальні медіатори, які ушкоджують епітелій і мобілізують ще більшу кількість запальних клітин. Мієлопероксидаза нейтрофілів надає характерний зелений колір запальному виділенню із дихальних шляхів, які називають мукопулентними.

Розвиток кашлю зумовлений такими характеристиками респіраторного секрету: товстий шар слизу, надлишок колоїдного розчину (висота покриває війки), надмірна в'язкість.

Теоретичні вимоги до фармакотерапії хвороб дихальної системи, що супроводжуються згущенням респіраторного секрету, включають сприяння кліренсу слизу (зменшення в'язкості та збільшення еластичності секрету, покращення циліарної функції, полегшення виходу зв'язаних муцинів із келихоподібних клітин тощо), а також зміну гіперсекреторного фенотипу на зворотний. Для цього застосовуються відхаркувальні засоби (збільшують об'єм та/або гідратацію секрету), муколітики (зменшують в'язкість слизу), мукокінетики (покращують транспортність слизу та знижують прикріпленість слизу до епітелію), мукорегулятори (зменшують хронічну гіперсекрецію слизу).

Одним із мукокінетиків є амброксол. Йому властиві й інші сприятливі ефекти, зокрема протівірусний, антибактеріальний, антиоксидантний, протизапальний, анестетичний. Українською зазначити, що амброксол стимулює продукцію сурфактанту внаслідок зміни рН та концентрації кальцію. Наявність сурфактанту між шарами слизу полегшує їх взаємне ковзання та покращує транспорт секрету.

Амброксол створює 17-кратну концентрацію в легенях у порівнянні з рівнем активної речовини в плазмі. Амброксол має високий профіль безпеки (мінімальна кількість побічних дій) та, що важливо, передбачувану фармакокінетику. Оскільки гранулоцити вивільняють вільні радикали, що безпосередньо ушкоджують легені, антиоксидантна дія амброксолу не менш значуща, ніж мукокінетична. Крім того, у лабораторних, експериментальних і клінічних дослідженнях були продемонстровані протизапальний, протівірусний та антибактеріальний



ефекти амброксолу (Yang B. et al., 2001; 2002). Зокрема, цей препарат гальмує активність вірусу грипу шляхом збільшення рівнів протівірусного фактора, що особливо важливо під час епідемічно небезпечного осінньо-зимового сезону. Відомим є й той факт, що амброксол здатен підвищувати концентрацію антибіотиків в альвеолах і слизовій оболонці бронхів, завдяки чому комбінована терапія бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (антибіотик + амброксол) є більш ефективною, аніж монотерапія антибактеріальним засобом (Principi N. et al., 1986).

Таким чином, амброксол: оптимізує секрецію дихальних шляхів, підвищуючи кліренс слизу; стимулює продукцію сурфактанту; реалізує антиоксидантну дію шляхом прямого очищення та захисту клітинних структур від активних форм кисню; інгібує генерацію прозапальних медіаторів лейкоцитами; притігчує колонізацію респіраторної системи інфекційними агентами; протидіє розмноженню вірусу грипу; збільшує фармакологічну активність антибіотиків. Препарати амброксолу зменшують кількість епізодів кашлю протягом дня, а також спровокованих кашлем нічних пробуджень, тим самим значно покращуючи якість життя пацієнта та, найголовніше, запобігаючи хронізації кашлю, у тому числі в дітей.

Виступ професора Кантара викликав дуже активний відклик і в присутніх у залі, і в тих, хто слухав його доповідь, сидючи перед моніторами. Ось найбільш цікаві питання, які було задано гостю з Італії.

З якого дня кашлю в дитини в Італії рекомендують муколітики?
– Я раджу своїм пацієнтам не зволікати з початком муколітичної терапії, адже ускладнень невилікуваний вчасно кашель має дуже багато. У звичайних умовах вже з 2-3-го дня вираженого кашлю дитини має призначатися амброксол.

З якого віку Ви призначаєте амброксол дітям?
– Не бачу тут жодних підстав для вікових обмежень. Так, у дітей раннього віку муколітики мають призначатися лікарем, проте це можна й потрібно робити тоді, коли муколітична терапія потрібна.

Чи бачите Ви потребу в комбінованій муколітичній терапії? Наприклад, сьогодні на ринку присутні фіксовані комбінації амброксолу та ацетилицистеїну...

– Ні, такої потреби я не бачу. Якщо муколітик адекватно призначений, то нащо підсилювати його дію? Якщо ж говорити про комбінацію конкретно з ацетилицистеїном, то така комбінація є дивною, адже препарати мають різні фармакодинамічні та фармакокінетичні параметри, різні лікарські взаємодії. Ефект від такої фіксованої комбінації є малопрогнозованим, а ризик виникнення побічних явищ – високим.

Чи призначають в Італії рослинні засоби від кашлю?
– Лікарі – українці рідко. Проте пацієнти самі придбають такі засоби, адже вони є безрецептурними. Маю зауважити, що пацієнтів треба утримувати від таких покупок, адже рослинний засіб не означає «безпечний», особливо якщо йдеться про лікування кашлю в дитини раннього віку. В абсолютній більшості випадків серед усіх безрецептурних засобів від кашлю перевагу рекомендується віддавати засобам на основі амброксолу.

По закінченні відповідей і жвавого спілкування Галина Петрівна Мозгова подякувала професору Кантару за дуже змістовний виступ, а організаторам – за нагоду ознайомитися з практичним досвідом європейських колег.

Тепла, доброзичлива та привітна атмосфера конференції жодного не залишила байдужим, вітчиманий практикуючі лікарі вільно спілкувалися з колегами, отримали розгорнуті відповіді професіоналів на складні питання, що ставить перед ними рутинна клінічна практика.

Довідка ЗУ

Оригінальним амброксолом, представленим на фармацевтичному ринку України, є Лазолван® від компанії «Санофі». Препарат випускається у вигляді сиропу, розчину (для перорального застосування та небулайзерної терапії), таблеток і таблеток із пролонгованою дією. Великий асортимент лікарських форм дає можливість підібрати оптимальний засіб для кожного пацієнта з кашлем, персоналізуючи лікування відповідно до потреб, віку, можливостей та побажань хворих.

Підготували **Лариса Стрільчук та Олена Риженко**

