

Г.В. Зайченко, д.м.н., професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Фіксовані комбінації лікарських засобів: доцільність із погляду фармаколога

Останніми роками неухильно зростає інтерес до створення комбінованих препаратів (фіксованих комбінацій), які містять дві чи більше діючі речовини в одній лікарській формі. Від комбінованих препаратів очікують насамперед вищої ефективності, прискореного настання ефекту, покращення профілю безпеки. Слід відзначити й зручність застосування комбінованих препаратів – зменшення кількості таблеток, які треба приймати одночасно, спрощення схеми лікування, підвищення комплаєнсу, скорочення витрат на лікування. У низці випадків застосування комбінованого препарату дає змогу зменшити частоту виникнення небажаних реакцій.

Ефективність фіксованої комбінації часто залежить від сумісності (хімічної), синергізму механізмів дії й особливостей взаємодії кожного окремого компоненту (фармацевтичної, фармакодинамічної, фармакокінетичної) між собою.

Показовим прикладом посилення фармакологічних властивостей окремих активних фармацевтичних інгредієнтів є фіксована комбінація найпопулярніших мукоактивних препаратів – ацетилцистеїну й амброксолу. На перший погляд, ці молекули цілком самодостатні й не потребують доповнення. Якщо ж глибше вникнути в особливості основного механізму дії кожного окремого компоненту та поєднання їх додаткових (плейотропних) ефектів, раціональність такої комбінації не викликає сумнівів.

Традиційно обидва лікарські препарати застосовуються для симптоматичного лікування кашлю при різних респіраторних захворюваннях. Кашель – найчастіший симптом, який зумовлює істотний дискомфорт для пацієнтів і має потужний несприятливий вплив на якість життя людини (French C.L. et al., 1998; Chamberlain S.A. et al., 2015). Особливо це стосується хронічного кашлю, що триває понад 8 тиж (Irwin R.S. et al., 2006; Morice A.H. et al., 2006).

У патогенезі бронхогенних захворювань важливе місце відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу та розвитку мукоциліарної недостатності. Поєднані у фіксовану комбінацію ацетилцистеїн і амброксол забезпечують найповніше відновлення всіх елементів мукоциліарного кліренсу, внаслідок чого мокротиння стає менш в'язким і легше відокремлюється при кашлі. Різні механізми муколітичної дії на мокротиння ацетилцистеїну й амброксолу посилюють один одного: прямий муколітик ацетилцистеїн розриває дисульфідні зв'язки верхнього шару мокротиння (гель-фаза), розріджує густий слиз. Непрямий муколітик амброксол стимулює секреторну активність серозних клітин підслизових залоз, відновлює переважно більш рідку золь-фазу, від нормального стану котрої залежить коливальна активність війок. Мукокінетичний ефект амброксолу спрямований на стимуляцію рухової активності війок епітелію дихальних шляхів і виведення розрідженого бронхіального секрету. Саме це відрізняє вказану комбінацію від монокомпонентних муколітиків.

Завдяки фармакодинамічному синергізму та наявності додаткових (плейотропних) ефектів комбінація ацетилцистеїну й амброксолу чинить не менш важливу подвійну сурфактантозберігальну дію. Амброксол підвищує синтез сурфактанту клітинами Клара й альвеолярними пневмоцитами 2 типу, зменшує його розпад. Своєю чергою, ацетилцистеїн за рахунок антиоксидантних властивостей запобігає порушенню синтезу сурфактанту на тлі оксидативного стресу. Разом ацетилцистеїн і амброксол сприяють купіруванню симптомів запалення й інтоксикації, що є невід'ємним аспектом патогенезу респіраторних захворювань.

Амброксол має доведений протизапальний ефект, збільшує активність макрофагів у легенях, пригнічує синтез медіаторів запалення (інтерлейкіну-1, -4, -13, фактора некрозу пухлини), гальмує активність фосфоліпази А₂. Своєю чергою, ацетилцистеїн має дезінтоксикаційну дію за рахунок глутатіону – одного з головних факторів антиоксидантного захисту та внутрішньоклітинної детоксикації організму. Отже, комбінація найпопулярніших мукоактивних препаратів може допомогти впоратися не тільки з кашлем, а й з інтоксикаційним синдромом, запаленням у разі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ).

Для терапії бактеріальних ускладнень респіраторних захворювань поряд із мукоактивними препаратами зазвичай призначається етіотропне антибактеріальне лікування. У таких випадках саме комбінація ацетилцистеїну й амброксолу сприятиме найповнішому підвищенню ефективності антибіотикотерапії (АБТ): амброксол підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті, ацетилцистеїн сприяє руйнуванню біоплівки за рахунок порушення адгезії бактерій і руйнування позаклітинного матриксу. Цей ефект ацетилцистеїну особливо важливий, оскільки біоплівки – «розумні» асоціації бактерій у позаклітинному полісахаридному матриксі (слиз) – здатні протистояти дії антибактеріальних препаратів.

Важливо пам'ятати, що тіолова група ацетилцистеїну здатна взаємодіяти з деякими антибіотиками (наприклад, із тетрациклінами (крім доксицикліну), амфотерицином В, ампіциліном, цефалоспорином, аміноглікозидами), що призводить до зниження активності обох препаратів. Це зумовлює важливість дотримання режиму прийому антибіотиків і лікарських засобів, які містять ацетилцистеїн: інтервал між уживанням антибіотика й ацетилцистеїну має становити не менш ніж 2 год. Що стосується черговості прийому, то препарат, який містить ацетилцистеїн, доцільно приймати першим, за 2 год до прийому антибіотика. У такому випадку ацетилцистеїн завчасно надасть потрібний ефект на густе мокротиння й біоплівку, амброксол підвищить біодоступність антибіотика, внаслідок чого ефект від АБТ буде вираженішим. Окрім того, при такому режимі прийому короткий період напіввиведення ацетилцистеїну (1 год) гарантує відсутність взаємодії останнього з антибіотиком і не спричинить зниження активності котрогось із лікарських препаратів.

Параметри фармакокінетики обох молекул відрізняються, але доповнюють один одного. Період напіввиведення ацетилцистеїну досить короткий – 1 год, тоді як амброксолу – близько 10 год. Ці відмінності грають на користь комбінації: ацетилцистеїн швидко розріджує густе мокротиння, а амброксол продовжує виводити його з організму протягом півдоби, запобігає мукостазу.

Клінічна ефективність і безпечність фіксованої комбінації ацетилцистеїну

й амброксолу підтверджені на прикладі презентованого на ринку препарату ПульмоБРИЗ® (MoviHealth, Швейцарія). Зокрема, в дослідженні І.М. Фуштей й О.О. Савченко (2014) взяли участь 50 пацієнтів з інфекційним гострим бронхітом. Учасники були розподілені на три групи, котрі на додачу до АБТ 3 рази на добу приймали такі засоби: фіксована комбінація ацетилцистеїну 200 мг + амброксол 30 мг в одному саше; монопрепарат амброксол (30 мг); монопрепарат ацетилцистеїну (200 мг). Було встановлено, що в пацієнтів першої групи достовірно раніше спостерігалася нормалізація лейкоцитарної формули крові та ШОЕ, ніж в обох групах контролю. Включення комбінації до схеми комплексного лікування бронхіту зумовлювало швидшу нормалізацію клінічної картини захворювання (кашлю, задишки, виділення мокротиння та вираженості хрипів, інтоксикації) та відновлення вентиляційної функції бронхів. Аналогічні результати були отримані Н.Є. Моногаровою та співавт. (2013), які вивчали вплив цього препарату при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також О.Я. Дзюбликом і співавт. (2013), які включили в дослідження пацієнтів із заго-стреннями бронхіальної астми.

У пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом гострі запальні захворювання дихальних шляхів розвиваються частіше, характеризуються тяжчим перебігом, мають високий ризик розвитку ускладнень. За даними дослідження J. Montoro та співавт. (2007), такі пацієнти потребують комплексної терапії, що включає антигістамінні препарати, оскільки саме гістамін при гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ) опосередковує патологічні реакції, подібні до алергічних (Gentile D.A., Skoner D.P., 2001), в результаті яких розвиваються:

- місцева вазодилатація та підвищення проникності судинної стінки;
- трансудація плазми крові;
- подразнення нервових закінчень;
- гіперпродукція слизу секреторними клітинами.

Наслідком цих змін є характерна симптоматика: набряк слизових оболонок, закладеність носа, ринорея, свербіж, чхання, нежить.

Підвищити ефективність терапії ГРЗ і прискорити одужання пацієнтів з обтяженим алергоанамнезом можливо за допомогою фіксованих комбінацій, взаємодоповнювальна дія компонентів яких спрямована на різні ланки патогенезу захворювання та його симптоми. Гарним прикладом такої взаємодії служить фіксована комбінація амброксолу й лоратадину.

Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу й лоратадину. Амброксол – універсальний муколітик-мукокінетик, дає змогу впоратися з кашлем шляхом нормалізації реологічних

властивостей мокротиння та покращення його виведення.

Лоратадин прицільно впливає на гістамінову ланку патогенезу ГРЗ, допоможе впоратися з набряком слизової оболонки дихальних шляхів і бронхоспазмом. G. Ciprandi та співавт. (2015) виявили зменшення частоти й інтенсивності кашлю з алергічним компонентом під дією лоратадину. У дослідженні S. Tanaka та співавт. (1996) пероральний прийом лоратадину в дозі 10 мг також сприяв достовірному зменшенню вираженості кашлю як у здорових добровольців, так і у хворих на риніт або хронічний сухий кашель.

Обидва компоненти купірують запальний процес: амброксол пригнічує виділення прозапальних цитокінів, лоратадин редукує гістамінозалежні прояви алергічного запалення. У дослідженні Л.В. Хіміон і співавт. (2016) вивчалася ефективність фіксованої комбінації амброксолу й лоратадину (ПульмоЛОР®, MoviHealth, Швейцарія) в пацієнтів із симптомами гострого ларинготрахеїту та гострого бронхіту на тлі ГРВІ й обтяженого алергоанамнезу. На відміну від монотерапії амброксолом, у групі комбінованого лікування відзначалася краща динаміка зменшення основних клінічних симптомів: кашлю, виділення мокротиння та ринореї, а також зниження рівня еозинофілів і загального імуноглобуліну Е, що є маркером купірування алергічного запалення та запобігання можливим порушенням бронхіальної прохідності при ГРВІ.

У 2015 р. провідні світові фармацевти й експерти в галузі взаємодії лікарських препаратів розробили унікальну настанову зі взаємодії лікарських засобів, які найчастіше застосовуються при захворюваннях дихальної системи. Як джерела для розроблення використовувалися авторитетні американські та європейські бази даних із лікарських препаратів (MICROMEDEX® 2.0 (Healthcare Series); Epocrates.com; Drugs.com; SmPC). Згідно з цією настановою, комбінації ацетилцистеїну + амброксолу і амброксол + лоратадин мають сприятливий профіль сумісності. Між ними відсутня будь-яка негативна взаємодія, що могла би вплинути на їх ефективність або безпечність у разі використання в комбінації.

Отже, фіксовані комбінації ацетилцистеїну + амброксол і амброксол + лоратадин посідають важливе місце в лікуванні захворювань респіраторної системи. З погляду клінічної фармакології доцільність призначення цих комбінацій зумовлена взаємодоповнювальною синергічною дією їх компонентів і прицільним впливом на головні ланки патогенезу респіраторних захворювань. Застосування комбінацій дає змогу покращити функцію зовнішнього дихання, зменшити кашель і задишку, посилити ефективність АБТ, забезпечити додаткові плейотропні ефекти (проти-запальний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний, сурфактантозберігальний).



Г.В. Зайченко



Всі права захищені. Ця схема захищена авторським правом. Жодна частина цього не може бути відтворена, збережена в пошуковій системі або передана у будь-якій формі та будь-якими засобами, електронними, механічними, друкованими, записом або іншим чином, без письмового дозволу редакції.

© 2015 built by doctors

Інформація базується на: MICROMEDEX® 2.0 (Healthcare Series); Epocrates.com; Drugs.com; Summary of Product Characteristics (SmPC) та інших джерелах. Ексклюзивний видавець в Україні ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», відповідно до «Ліцензійної угоди» від 01 червня 2015 року. Дане застереження щодо захисту авторських прав ТОВ «Доктор-Медіа-Груп» відноситься до «Короткого фармакологічного керівництва щодо взаємодії ЛЗ».

European Patent No 001734187-0001

U.S. Patent and other patents pending

www.movi-health.com.ua

ПульмоБРИЗ® Перевірена комбінація муколітика ацетилцестеїну з мукокінетиком амброксолом для лікування кашлю



Ацетилцестеїн²
таблетки/саше
200 мг



Амброксол²
таблетки/саше
30 мг

ПульмоЛОР® Перевірена комбінація амброксолу та лоратадину для симптоматичної терапії органів дихання у дорослих та дітей з 6 років¹, схильних до алергії



Амброксол³
60 мг у таблетці
30 мг в 5 мл готової суспензії



Лоратадин³
5 мг у таблетці
5 мг в 5 мл готової суспензії

ПульмоЛОР® Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлю та застудних захворюваннях. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C B10. **Фармакологічні властивості.** ПульмоЛОР® чинить виражену відхаркувальну дію, полегшує та зупиняє сухий кашель, полегшує дихання, нормалізує секрецію бронхіального слизу, покращує відходження мокротиння, зменшує запалення дихальних шляхів, чинить протексудативну дію, послаблює спазм гладких м'язів бронхів та набряк тканин. **Показання.** Симптоматична терапія при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленим просвіщенням слизу. Призначати при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, при станах, які супроводжуються гіперреактивністю бронхів. У ЛОР-практиці з метою розрідження секрету та зменшення набряку призначати при риніті, в тому числі алергічному, в комплексному лікуванні синуситів та отитів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці або 5 мл суспензії 2 рази на добу. Дітям від 6 до 12 років: по 2,5 мл суспензії 2-3 рази на добу. **Категорія відпуску.** Без рецепта. РП. МОЗ України №UA/10378/01/01, UA/10378/02/01 від 16.08.2019.

ПульмоБРИЗ® Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Комбінації. Код АТХ R05C B10. **Фармакологічні властивості.** Амброксолу гідрохлорид – муколітичний та відхаркувальний засіб, чинить виражену відхаркувальну, протизапальну, імуномодулюючу, антиоксидантну і незначну протикашльову дію. Стимулює серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів, збільшує кількість серозного секрету і таким чином змінює співвідношення серозного і слизового компонентів. Амброксол підвищує вміст сурфактанту в легенях. Ацетилцестеїн – за рахунок вільної сульфгідрильної групи розриває дисульфідні зв'язки мукополісахаридів мокротиння, що призводить до зниження в'язкості бронхіального секрету. **Показання.** Лікування гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються порушеннями бронхіальної секреції та евакуації секрету: у т. ч. при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, бронхоектастичній хворобі, бронхіальній астмі, муковісцидозі, ларингіті, трахеїті. При синдромі шокових легень у дорослих, для профілактики та лікування ускладнень після оперативних втручань на легенях, при дивертикульозі та трахеостомії, до і після бронхоскопії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амброксолу, ацетилцестеїну або інших компонентів, що входять до складу препарату. Виразова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення. Кровохаркання, легенева кровотеча. **Спосіб застосування.** Дорослим та дітям віком від 12 років: по 1 таблетці 3 рази на добу. **Категорія відпуску.** Без рецепта РП. МОЗ України №UA/10212/01/01, №UA/10212/02/01 від 16.08.2019.

1. Таблетки не застосовувати дітям до 12 років. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПульмоБРИЗ®. Під амброксолом мається на увазі амброксолу гідрохлорид. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПульмоЛОР®. Під амброксолом мається на увазі амброксолу гідрохлорид. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація про лікарські засоби, в тому числі характеристика, лікувальні властивості, побічні дії і протипоказання, міститься в інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу. Інформація для фахівців в галузі охорони здоров'я.

ТОВ «Мові Хелс» 03187 Україна, м. Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12-а. Тел.: (044) 500-71-40