

Огляд ефективності та безпеки застосування амброксолу у дітей із гострими та хронічними респіраторними захворюваннями

Однією з частих причин звернення пацієнтів до лікаря є гострий кашель [1]. Для його усунення хворі нерідко самостійно «призначають» собі препарат від кашлю [5] (відхаркувальні засоби, мукорегулятори, муколітики, мукокінетики тощо), застосування яких змінює в'язкість слизу та покращує мукоциліарний кліренс (МЦК) [7].

У лікуванні гострих та хронічних респіраторних захворювань (РЗ) сьогодні широко використовується мукоактивний препарат — амброксол (2-аміно-3,5-дибром-N-[транс-4-гідроксициклогексил]-бензиламін) [8], який, за даними клінічних досліджень, проведених у дорослих із захворюваннями органів дихання, володіє мукокінетичним ефектом та сприяє покращенню МЦК [10]. Крім того, у зв'язку з наявністю гідроксильної групи в паратрансположенні циклогексильного кільця та відсутності метильної групи, амброксол порівняно з бромгексином володіє також додатковими фармакологічними властивостями, пов'язаними зі стимуляцією продукції сурфактанту, протизапальною та антиоксидантною активністю, а також місцевим анестезуючим ефектом [10]. Амброксол доступний у різних формах: пастилки, розчин для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення, сироп, гранули, таблетки, пероральні препарати з повільним вивільненням та розчин для небулайзера [11]*. Показанням до призначення цього лікарського засобу є наявність у дітей гострих і хронічних РЗ, які супроводжуються порушенням секреції та транспорту слизу, а також профілактика та лікування післяопераційних бронхолегеневих ускладнень, респіраторного дистрес-синдрому (РДС) немовлят та полегшення гострого болю в горлі у дорослих і дітей >12 років [8]**.

Метою цього огляду є висвітлення результатів 6 контрольованих та 4 неконтрольованих клінічних досліджень, а також даних реальної клінічної практики, відображених у фармацевтичних опитуваннях та когортних дослідженнях, щодо ефективності та безпеки застосування амброксолу у дітей та немовлят при гострих і хронічних РЗ. Дані були надані Комітетом з оцінки ризиків фармакологічного нагляду Європейського агентства з лікарських засобів, власником реєстраційного посвідчення (компанією *Санофі-Авентіс*) у 2014 р. з метою оцінки співвідношення користі/ризиків лікарських засобів, що містять амброксол.

Огляд ефективності амброксолу у контрольованих клінічних дослідженнях

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні N. Principi та співавт. (1986), в якому оцінювалася ефективність застосування амброксолу у формі сиропу в поєднанні з антибіотикотерапією у дітей віком від 1 місяця до 11 років із гострою бактеріальною пневмонією, було показано, що наприкінці лікування в усіх учасників дослідження, незалежно від додаткового прийому амброксолу чи плацебо, відмічалася нормалізація температури, частоти серцевих скорочень та дихання, при цьому пацієнти також не скаржилися на кашель та задишку. Проте у групі амброксолу відмічалася більш виражене зменшення інтенсивності кашлю на 3-й день та покращення аускультативних показників на 4-й день лікування порівняно із плацебо ($p < 0,05$). Крім того, нормалізація рентгенологічної картини спостерігалася у 79% дітей, які отримували амброксол, порівняно з 53% учасників, яким призначили плацебо ($p < 0,01$) [27].

У рандомізованому дослідженні P. Careddu та співавт. (1984) за участю 60 дітей віком від 2 до 12 років із гострим РЗ (включаючи бронхіт, бронхіт з астматичним компонентом і трахеобронхіт) проводилося порівняння ефективності амброксолу в дозі 45 мг/добу (у дітей віком ≤ 4 років) з N-ацетилцистеїном у дозі 60 мг/добу (у дітей віком ≥ 5 років). Деякі пацієнти також отримували антибіотики. Встановлено, що в обох групах відмічалася значне зменшення в'язкості мокротиння ($p < 0,001$) та його об'єму наприкінці лікування, покращення показників максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 25% від форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за першу секунду та загального опору дихальних шляхів у процесі терапії. Проте на 4-й день у групі амброксолу спостерігалася більш виражене зменшення

інтенсивності та частоти кашлю порівняно з групою N-ацетилцистеїну ($p < 0,001$). Враховуючи ці дані, лікарі оцінили ефективність лікування як сприятливу у 100% пацієнтів, які отримували амброксол, й у 68% пацієнтів, які отримували N-ацетилцистеїн ($p < 0,01$), що, на думку авторів, свідчило про вищу ефективність амброксолу порівняно з N-ацетилцистеїном [28].

У рандомізованому відкритому дослідженні M. Berni та співавт. (1983) наводяться дані порівняння ефективності застосування амброксолу з карбоцистеїном/S-карбоксиметилцистеїном у дітей віком 2-8 років із гострими бронхолегеневими захворюваннями (бронхітом та фаринготрахеобронхітом). Встановлено, що в обох групах відмічалася покращення виділення мокротиння, аускультативних показників, зменшення інтенсивності кашлю, що відбувалося швидше при застосуванні амброксолу порівняно з групою карбоцистеїну. Автори зробили висновок, що хоча суттєвої різниці в лікуванні між двома групами не спостерігалася, з клінічної точки зору більш швидке покращення клінічних симптомів при застосуванні амброксолу свідчить про перевагу амброксолу [29]. Схожі результати були також наведені у дослідженні G. Baldini та співавт. (1989), в якому було встановлено, що на 5-й день хвороби у дітей із гострим астичним бронхітом у групі амброксолу відмічалася більш швидке зменшення вираженості респіраторних симптомів порівняно з групою N-ацетилцистеїну [30].

В інших 2 відкритих дослідженнях порівнювали ефективність амброксолу та собреролу у дітей віком від 1 місяця до 12 років із гострим бронхітом та бронхопневмонією. У ході досліджень лікарі повідомляли про «відмінну» ефективність у 50 [31] і 65% [32] пацієнтів у групі амброксолу порівняно з 45 [31] та 25% [32] учасників, які отримували собрерол.

Огляд ефективності амброксолу у неконтрольованих клінічних дослідженнях

У результаті дослідження H.M. Weinmann (1981), в якому вивчали дозозалежний ефект та співвідношення користі/ризиків амброксолу у двох різних лікарських формах (однакових за концентрацією діючої речовини та відмінних за допоміжними агентами) у дітей різного віку із гострими та хронічними захворюваннями дихальних шляхів (переважно з бронхітом), було показано, що в учасників дослідження респіраторні симптоми зникали або їхня вираженість зменшувалася після 7 днів лікування в усіх вікових групах, що свідчило про сприятливий профіль співвідношення користі/ризиків амброксолу [33].

У відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 137 дітей віком 0-12 років із гострими, підгострими та хронічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів (переважно з бронхітом), які отримували 5-45 мг амброксолу щодня протягом 28 днів, було встановлено, що ефективність амброксолу була «хорошою» або «дуже хорошою» у 82,5% дітей (за суб'єктивною оцінкою лікарів) [34].

В іншому відкритому багатоцентровому дослідженні, в якому амброксол призначали у формі перорального розчину у поєднанні або без бронходилататорів або антибіотиків дітям із гострими та хронічними інфекціями дихальних шляхів, у тому числі з бронхіальною астмою, бронхітом, бронхопневмонією та астматичним бронхітом, було показано, що за результатами аналізу характеристик мокротиння, функції дихання і рентгенографічних даних на тлі лікування амброксолом оцінку «відмінно», «добре» та «незадовільно» було поставлено 83,7, 15 та 1,3% дітей відповідно [35].

У відкритому обсерваційному дослідженні за участю дітей віком від 2 місяців до 14 років із гострим або хронічним бронхітом, трахеобронхітом або застудою, які отримували амброксол протягом 8 днів лікування, було показано, що за оцінкою на 2-й, 4-й, 6-й і 8-й дні лікування лихоманки та вираженості ознак порушення бронхіальної прохідності,

ефективність амброксолу була оцінена як «відмінна» у 68% учасників, «дуже хороша» — у 14,6%, «хороша» — у 12,6%, «помірна» — у 1% і «погана» — у 3,9% пацієнтів. Найбільша ефективність амброксолу відмічалася у дітей віком 0-2 місяці, оскільки через 4-6 днів від початку лікування амброксолом у них спостерігалася повне зникнення ознак порушення бронхіальної прохідності [36].

Огляд ефективності амброксолу у реальній клінічній практиці

За результатами опитування покупців аптечної мережі у Німеччині щодо ефективності 4 форм амброксолу (у формі капсул із подовженим вивільненням, сиропу для дорослих, дитячого сиропу і м'яких пастилок) було встановлено, що застосування амброксолу (в усіх лікарських формах) сприяло зменшенню вираженості симптомів бронхіту (кашель, мокротиння, хрипи, біль у грудях під час кашлю, задишка) наприкінці лікування (до 5,5 балів за шкалою тяжкості бронхіту), при цьому час до початку полегшення симптомів становив менше 60 хвилин у $\geq 90\%$ пацієнтів [37].

В іншому когортному дослідженні наводяться дані про те, що 92% покупців амброксолу в аптечній мережі віком від 12 до 95 років оцінили ефективність препарату як «дуже хорошу» або «хорошу», при цьому 89% висловили намір повторно придбати лікарський засіб у вигляді сиропу [38].

Профіль безпеки амброксолу

У контрольованих дослідженнях, наведених у цьому огляді, відмічалася хороша переносимість амброксолу дітьми віком від 0 до 12 років через відсутність побічних явищ (ПЯ) у процесі лікування [27-32]. У 4 неконтрольованих дослідженнях також повідомлялося про хорошу переносимість амброксолу дітьми [33-36], однак у 2 з них зазначалося про окремі ПЯ (поодинокі випадки появи еритеми обличчя, дерматиту, блювання, головного болю, легкої втоми, алергічної екзантеми та у 3 дітей — діареї) [33, 34]. Варто зазначити, що більшість ПЯ виникала рідше при використанні амброксолу у формі таблеток, розчину для інгаляцій, розчинів для в/в та в/м введення, проте навіть їх появу дослідники не пов'язували із застосуванням препарату [33, 34]. Крім того, у 2 із 4 неконтрольованих досліджень, які обговорювалися в цьому огляді, не повідомлялося про ПЯ [35, 36].

В опитуванні P. Kardos та співавт. (2018) пацієнти оцінили переносимість амброксолу в 56,4% випадків як «дуже хорошу», у 41,2% — як «хорошу», у 2,1% — як «помірну» та у 0,3% — як «погану» з дещо кращими результатами при оцінці дитячого сиропу та пастилок [37]. ПЯ були зареєстровані у 10,3% пацієнтів, проте жодне з них не вважалося серйозним [37]. У когортному дослідженні M. Schulz та співавт. (2006) тільки 2,5% пацієнтів повідомили про ПЯ з боку шлунково-кишкового тракту та шкірних покривів, більшість з яких були легкими [38].

В огляді Z.Q. Zhang та співавт. (2013) було показано, що у 8 з 12 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1335 недоношених дітей із РДС повідомлялося про ПЯ у вигляді нудоти, блювання, відчуття стиснення в грудях і легкої тахікардії, однак жодне з ПЯ не стало причиною відміни лікування. Крім того, не повідомлялося, що ПЯ негативно впливають на плід або новонародженого [12]. У проспективному рандомізованому плацебо-контрольованому сліпому дослідженні A.K. Baranwal та співавт. (2015) наводять дані про те, що застосування високих доз амброксолу перорально пацієнтами, які перебували на штучній вентиляції легень (віком від 1 місяця до 12 років), не супроводжувалося розвитком ПЯ [39].

Таким чином, отримані дані огляду клінічних досліджень свідчать про ефективність та безпеку застосування амброксолу у дітей із гострими та хронічними РЗ.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд статті A. Kantar et al. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2020; 15: 511.

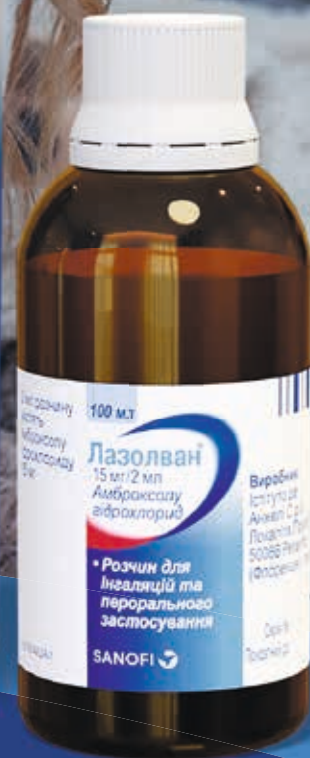
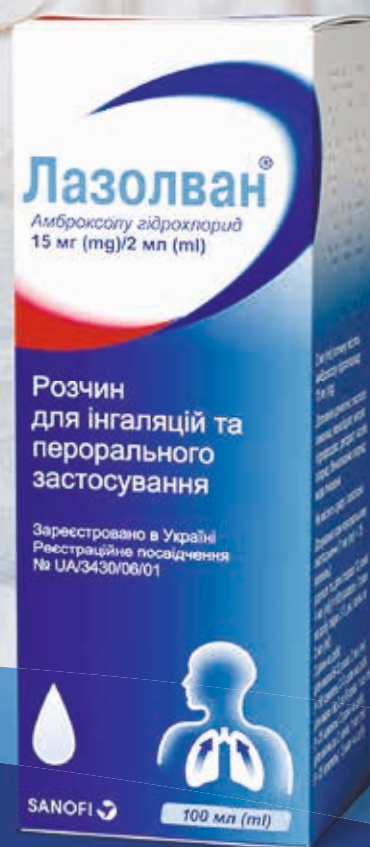
Підготувала Ірина Неміш

* Важливо відзначити, що в Україні на даний момент можуть бути не зареєстровані усі перераховані форми препарату. Для визначення усіх зареєстрованих форм випуску амброксолу в Україні необхідно звернутися до загальнодоступного спеціалізованого ресурсу driz.com або до інструкцій відповідних препаратів, зареєстрованих в Україні.

** Перераховані показання можуть відрізнятися від зареєстрованих в Україні, і для уточнення показань для амброксолу, зареєстрованого в Україні, необхідно також звернутися до ресурсу driz.com або відповідних інструкцій до лікарських препаратів.

ЛАЗОЛВАН® РОЗЧИН ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ ТА ПЕРОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

можна використовувати у сучасних інгаляційних приладах*¹



Потрійна дія проти кашлю:



підвищує частку серозного
бронхіального секрету,
завдяки чому **полегшує**
відхаркування



покращує мукоциліарний
кліренс, що сприяє
відновленню
транспортної функції
дихальних шляхів



посилює секрецію
сурфактанта,
що **допомагає**
захистити легені



Дозволений
дітям до 2 років
за призначенням
лікаря¹



Починає діяти
вже **через 30 хвилин**
після перорального
прийому¹

* за винятком парових інгаляторів. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лазолван®, розчин для інгаляцій та перорального застосування, 15 мг/2 мл, РП №UA/3430/06/01. Наказ МОЗ України № 2374 від 28.10.2021. Інформація для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Перед використанням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.
www.sanofi.ua. MAT-UA-2200189-1.0-10/2022.

sanofi