

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ АМБРОКСОЛУ. ОГЛЯД ІНОЗЕМНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Є.В. Супрун

ТОВ «Фармасел»

Резюме. У статті наведено аналіз використання інгаляційного та перорального амброксолу в лікуванні захворювань респіраторного тракту в дітей і дорослих. На прикладі численних досліджень показано ефективність амброксолу, його безпеку та унікальність дії. У статті розглядаються багатогранні фармакологічні властивості амброксолу, а також його потенціал як універсального терапевтичного засобу, що може бути використаний лікарями різних спеціальностей.

Ключові слова: амброксол, Лазолекс, поліетиленова ампула, інгаляція, перорально, гострі респіраторні захворювання, пневмонія, бронхіт.

Clinical use of ambroxol. Review of foreign literature

E.V. Suprun

Abstract. The article provides an analysis of the use of inhalation and oral ambroxol in the treatment of respiratory tract diseases in children and adults. The effectiveness of ambroxol, its safety and uniqueness of action are shown using numerous studies as an example. The article reveals the multifaceted pharmacological properties of ambroxol, its potential as a universal therapeutic agent for use by doctors of various specialties.

Keywords: ambroxol, lasoleks polyethylene ampoule, inhalation, orally, acute respiratory diseases, pneumonia, bronchitis.



УДК: 615.03+616.24

DOI: 10.31793/2709-7404.2024.1-5.38

© Є.В. Супрун

Інфекції дихальних шляхів є глобальною та постійною проблемою сучасної медицини. У 2019 році Всесвітня організація охорони здоров'я опублікувала дослідження Global Burden of Disease, у якому стверджується, що інфекції нижніх дихальних шляхів є однією з головних причин інфекційних захворювань, спричиняючи появу приблизно 105 мільйонів інвалідів [1, 2].

Кашель і харкання є найчастішими клінічними проявами в дітей та дорослих із респіраторними інфекціями. Це один із найпоширеніших симптомів захворювань дихальної системи та основна причина звернення по медичну допомогу [3, 4]. Основним патологічним механізмом виділення мокротиння є гіперсекреція слизу дихальних шляхів і обструкція очищення слизу. Під час

гострої інфекції епітелій дихальних шляхів пошкоджується, клітини запалення вивільнюються, і організм виробляє велику кількість секреторних цитокінів, які впливають на секреторні клітини. Ці дії призводять до проліферації залоз дихальних шляхів і келихоподібних клітин, а також до збільшення вироблення слизу та секреції. Гіперсекреція слизу призводить до затримки слизу в дихальних шляхах і симптомів кашлю та мокротиння [5-7].

Система мукоциліарного кліренсу є основним вродженим захисним механізмом легень. Вона опосередковується діями епітеліальних клітин дихальних шляхів і підслизових залоз, відіграє вирішальну роль у системі захисту через секрецію рідин, електролітів, протимікробних та проти-запальних білків і слизу на поверхні дихальних шляхів. Зміни в навколишньому середовищі, ліки або захворювання можуть призвести до надмірного утворення слизу та дисфункції війок, що, у свою чергу, зменшує швидкість мукоциліарного кліренсу й посилює накопичення слизу. Дисфункція системи мукоциліарного кліренсу часто виникає при гострих та хронічних респіраторних захворюваннях [8]. Відхаркувальні препарати можуть покращити ефективність кашлю при очищенні від секрету дихальних шляхів [4]. На сьогодні протикашльові засоби є не тільки найбільш призначеними лікарськими засобами, а й найдоступнішими. Але при призначенні лікарського засобу необхідно враховувати не лише його ефективність, а й безпеку, можливість поєднання з іншими препаратами. Це особливо важливо під час лікування дорослих, а також дітей.

Одним із таких ефективних препаратів є амброксол. Наразі існує безліч лікарських форм амброксолу: внутрішньовенні, інгаляційні, питні або у вигляді таблеток. Діюча речовина амброксолу гідрохлорид є заміщеним бензиламіном, метаболітом бромгексину. Відрізняється від бромгексину відсутністю метильної групи та наявністю гідроксильної групи. Ці структурні відмінності роблять амброксол здатним виявляти додаткові ефекти порівняно з бромгексином, включаючи протизапальні та місцеві анестетичні властивості. Крім того, амброксол чинить протівірусну та антибактеріальну дію [10-11].

Доведено, що амброксол має секретолітичний та секретомоторний ефект у лікуванні бронхіального тракту. Препарат посилює видалення слизу шляхом зниження в'язкості та активації циліарного епітелію. Крім того, у різних доклінічних випробуваннях було продемонстровано антиоксидантні ефекти амброксолу [9].

Антиоксидантні властивості амброксолу включають поглинання вільних радикалів і захист від перекисного окислення ліпідів. Амброксол продемонстрував захисну дію проти перекисного окислення ліпідів, спричиненого активними

формами кисню, у різних легеневиx захворюваннях людини та на моделях тварин [12-13].

У моделях гострого запалення амброксол ефективно зменшував вивільнення ліпідного медіатора лейкотрієну В4 та знижував рівні прозапальних факторів, фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерферону-гамма та декількох інтерлейкінів (IL), таких як IL-6 [14-15].

Дослідження, проведені *in vitro* й на тваринах, продемонстрували, що амброксол ефективно пригнічує біоплівки, утворені бактеріями та грибами [16-17]. Амброксол продемонстрував ефективність проти низки мікроорганізмів, включаючи коагулазонегативні стафілококи (CONS), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Clostridioides difficile* і *Candida albicans* [17-18]. Супутнє застосування амброксолу та антибіотиків сприяє вищій концентрації антибіотиків у бронхолегеневому секреті та мокротинні [9].

Місцевий анестетичний ефект амброксолу значно сильніший, ніж у лідокаїну, завдяки його антагоністичній дії на численні натрієві та кальцієві потенціалзалежні іонні канали в ноцицептивних волокнах [19].

Сьогодні на ринку України з'явився препарат Лазолекс (компанії Nikorharm) із діючою речовиною амброксолу гідрохлорид. Унікальність цього препарату полягає тому, що його можна використовувати як у вигляді інгаляцій, так і у формі для прийому всередину, як для дорослих, так і дітей. Це дозволяє підібрати індивідуальне дозування препарату, враховуючи вік, тяжкість захворювання та супутню патологію. Так, особливістю інгаляційної форми є можливість використовувати амброксол (Лазолекс) не тільки в стаціонарі, але й рекомендувати амбулаторно, що особливо важливо для дітей раннього віку. Причому для інгаляцій підходить будь-який сучасний небулайзер, окрім парового. Цей метод є нетравматичним, фізіологічним, має гарний клінічний ефект. **ІНГАЛЯЦІЙНА ДОСТАВКА ЛІКІВ** створює високу концентрацію амброксолу безпосередньо в місці ураження, дозволяє зменшити дозу й тривалість застосування, знизити до мінімуму системні впливи [25].

Показання до призначення: секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу [9].

Ефективність інгаляційного використання амброксолу доведена в низці досліджень.

Так, було проведено багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в 19 центрах Китаю. До нього були залучені госпіталізовані дорослі пацієнти зі слизисто-гнійним харкотинням та утрудненим відхаркуванням. Пацієнти були

рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання інгаляції розчину амброксолу гідрохлориду 3 мл (22,5 мг) + 0,9% натрію хлориду 3 мл або 0,9% натрію хлориду 6 мл двічі на день протягом 5 днів з інтервалом понад 6 годин. Оцінено придатність 316 пацієнтів, з яких 138 пацієнтів отримували інгаляційний амброксол і 134 пацієнти – плацебо. Результати дослідження свідчать про те, що пацієнти, які отримували інгаляційний амброксол, мали значно більше зниження оцінки властивостей мокротиння порівняно з пацієнтами, які отримували інгаляційне плацебо. Порівняно з плацебо, інгаляційний амброксол також суттєво зменшив об'єм виділення мокротиння за 24 години (різниця: -0,18; 95% ДІ: від -0,34 до -0,03; $p=0,0166$) [20].

Так само проводилось дослідження оптимального шляху введення амброксолу при лікуванні респіраторних захворювань у дітей. Сто двадцять дітей із респіраторними захворюваннями в педіатричному відділенні були поділені на дві групи. Перша група отримувала амброксол внутрішньовенно (7,5 мг + 50 мл 5% розчину глюкози двічі на добу); друга група – інгаляції амброксолу (7,5 мг протягом 15 хв кожного разу двічі на добу). Лікування отримували 7 днів. Висновок: амброксол ефективний у лікуванні дитячих респіраторних захворювань, і клінічна ефективність інгаляційного розпилення краща, ніж внутрішньовенне краплинне введення. Рівень $p(O_2)$ був значно вищим у дітей, які отримували інгаляційний амброксол [21].

Було проведено цікаве дослідження, в якому оцінювалася ефективність інгаляційного та внутрішньовенного амброксолу. Результати продемонстрували, що амброксол при інгаляційному введенні пригнічує експресію MUC5AC, знижує рівень глікозаміногліканів, покращує функцію мукоциліарного кліренсу та сприяє виведенню мокротиння, що свідчить про те, що амброксол посилює відхаркування мокротиння шляхом зменшення його в'язкості. Секретолітичний і протизапальний ефект інгаляційного амброксолу в дозі 7,5 мг/мл був порівнянний з амброксом у дозі 20 мг/мл внутрішньовенно та дексаметазоном у дозі 0,5 мг/кг внутрішньовенно. Ці результати демонструють сприятливий ефект амброксолу в інгаляційній терапії запальних захворювань дихальних шляхів [28].

Ефективність перорального використання амброксолу також підтверджена низкою досліджень.

У відкритому багатоцентровому дослідженні Huizar Lara et al. [22] пероральний розчин амброксолу застосовували в дозах 30-45 мг/добу (дітям 6-12 років) і 22,5 мг/добу (дітям 2-5 років) протягом 7 днів із бронхолітиками або антибіотиками чи без них. Це дослідження включало 74 дитини з гострими та хронічними

інфекціями дихальних шляхів, зокрема з бронхіальною астмою, бронхітом, бронхопневмонією та астматичним бронхітом. Ефективність оцінювали за характеристиками мокротиння, респіраторною функцією та рентгенографічними спостереженнями. Результати, отримані за цими параметрами, були оцінені як «відмінні», «добрі» та «незадовільні» у 83,7, 15 та 1,3% дітей відповідно після лікування амброксом [22-23].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні Principi et al. [24] оцінили ефективність перорального амброксолу як допоміжного засобу до лікування антибіотиками в 120 дітей віком від 1 місяця до 11 років із гострою бактеріальною пневмонією. Амброксол отримували 60 дітей протягом 7-10 днів; діти віком від 1 місяця до 2 років, 2-5 років і >5 років отримували відповідно 2,0, 1,7 і 1,5 мг/кг. Оцінка ефективності включала добову лихоманку, кашель, задишку, патологічні аускультативні ознаки та найвищу температуру. Починаючи з 3-го дня кашель зменшувався значно швидше в дітей, які отримували амброксол, порівняно з плацебо ($p<0,05$), а з 4-го дня патологічні аускультативні ознаки значно покращувалися при лікуванні амброксом порівняно з плацебо ($p<0,05$). Рентгенологічні результати лікування були нормалізовані в 79% дітей, які отримували амброксол, порівняно з лише 53% у групі плацебо ($p<0,01$) [23-24]. Ремісія кашлю, патологічних ознак із боку органів грудної клітки, а також покращення рентгенологічної картини легень у дітей, які отримували амброксол, відбувалися значно швидше, ніж у тих, хто отримував лише антибіотик [23-24].

Цікаві результати надали японські науковці щодо використання амброксолу з метою профілактики гострих респіраторних захворювань. П'ятдесят чотири пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи: група ребаміпіду (немукоактивний препарат) (300 мг/добу), група карбоцистеїну (1500 мг/добу) і група амброксолу (45 мг/добу). Дослідження було поділено на 2 семестри: перше півріччя (літній сезон) і друге півріччя (зимовий сезон). Основною метою цього дослідження було оцінити ефективність мукоактивних препаратів у зниженні частоти захворювань верхніх дихальних шляхів. Згідно з даними статистичного аналізу, амброксол був найбільш ефективним у профілактиці гострих захворювань дихальних шляхів [31].

Ефективність і безпека амброксолу гідрохлориду в лікуванні секреторного середнього отиту

Секреторний середній отит — негнійне запальне захворювання середнього вуха, яке трапляється в дітей і дорослих і дуже поширене в оториноларингології. Був проведений метааналіз десяти досліджень, які показали, що при

секреторному середньому отиті додавання амброксолу гідрохлориду покращує терапевтичний ефект, знижує барабанний тиск після лікування та поліпшує поріг чистого тону (слуху) без збільшення побічних реакцій. Амброксол має гарний ефект розчинення слизу, що може ефективно зменшити в'язкість секретії середнього вуха, сприяти його розчиненню та прискоренню відходження випоту середнього вуха [26-27].

Застосування амброксолу гідрохлориду в поєднанні з фібробронхоскопією в пацієнтів похилого віку з тяжкою пневмонією було досліджено в метааналізі. У нього було включено загалом 13 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 1317 пацієнтів літнього віку (559 випадків у групі амброксолу гідрохлорид + фібробронхоскопія та 658 випадків у групі фібробронхоскопії) з пневмонією. Під час метааналізу були зроблені такі висновки: високі дози амброксолу гідрохлориду (≥ 120 мг/добу) в поєднанні з волоконно-оптичною бронхоскопією сприяють покращенню газових показників крові пацієнта та зниженню смертності в пацієнтів літнього віку з важкою пневмонією [29].

Важливо відзначити, що амброксол можна застосовувати у великих дозах у лежачих хворих у післяопераційному періоді. Проводилось дослідження за участю 61 пацієнта з гострим ушкодженням шийного відділу спинного мозку (ГШМ), які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Хворі були розділені на дві групи: одна група отримувала внутрішньовенний амброксол у дозі 990 мг/добу протягом 5 днів поспіль після операції; інша група не отримувала амброксол, слугувала контролем. Оцінювали результати газового аналізу артеріальної крові на 3-тю і 5-ту добу після операційного періоду та наявність легневих ускладнень протягом 5 днів після операції. У групі, яка отримувала високі дози амброксолу, спостерігалася нижча частота післяопераційної пневмонії та гіпоксемії протягом 5 днів після операції. На 3-й і 5-й дні індекс оксигенації в групі високої дози амброксолу ($291,02 \pm 34,96$ і $301,28 \pm 37,69$) був достовірно вищим, ніж у контрольній групі ($230,08 \pm 26,25$ і

$253,82 \pm 26,26$). Застосування високих доз амброксолу слід розглядати як альтернативний та ефективний підхід до зменшення післяопераційних респіраторних ускладнень і покращення оксигенації в пацієнтів [30].

Як бачимо, амброксол (Лазолекс) має цілу низку унікальних клінічних можливостей.

Лазолекс випускається в поліетиленових ампулах, і це дає низку переваг у використанні препарату.

По-перше, поліетиленові ампули можна використовувати у вигляді небул у небулайзерах як у дітей, так і дорослих, що є зручним та ефективним методом лікування захворювань дихальних шляхів.

По-друге, інгаляції Лазолексу забезпечують швидку й цілеспрямовану дію амброксолу безпосередньо на слизову оболонку дихальних шляхів і сприяють більш швидкому полегшенню симптомів. Так само ампули прості у використанні, що дозволяє їх застосовувати в амбулаторних умовах у дітей та дорослих. Інгаляції допомагають зволжити слизову оболонку дихальних шляхів, що сприяє кращому відходженню мокротиння та зниженню дискомфорту.

Лазолекс (амброксол) можна комбінувати з іншими інгаляційними засобами, такими як бронхорозширювальні препарати, що підвищує ефективність лікування [9].

І дуже важливою перевагою Лазолексу в поліетиленових ампулах перед скляними ампулами та флаконами є можливість індивідуального дозування, зручність зберігання та простота використання.

Це дає змогу використовувати препарат у дітей та дорослих при гострих і хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи (ГРВІ, гострий та хронічний бронхіт, пневмонія тощо) як високоефективний муколітик, що має антиоксидантні, анестетичні та протизапальні властивості, здатний у комбінації з антибіотиками підвищувати їхню концентрацію в бронхіальному секреті, забезпечує ефект при пероральному застосуванні в середньому через 30 хвилин, який триває 6-12 годин залежно від індивідуальної дози [9].

Список використаної літератури

1. Mizgerd JP. Lung infection—a public health priority. *PLoS Med.* 2006;3(2):e76. doi: 10.1371/journal.pmed.0030076
2. *Global Health Estimates 2021: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2021.* Geneva: World Health Organization. (2024. Available online at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys> (cited July 17, 2024).
3. Hay AD, Heron J, Ness A. Study Team ALSPAC. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005;22(4):367-74. doi: 10.1093/fampra/cmi035
4. Lu Cheng. Ambroxol hydrochloride spray (Luo Runchang®) in the treatment of acute respiratory infectious diseases: a prospective, multicenter, open label, randomized controlled study. *Front. Pediatr.* 05 September 2024. Sec. Pediatric Infectious Diseases. 2024;12. | <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1380189>
5. Martin MJ, Harrison TW. Causes of chronic productive cough: an approach to management. *Respir Med.* 2015;109(9):1105-13. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.020
6. Nadel JA. Mucous hypersecretion and relationship to cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(5):510-3. doi: 10.1016/j.pupt.2013.02.003
7. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010. 363(23):2233-47. doi: 10.1056/NEJMra0910061
8. Di Wu. Role of mucociliary clearance system in respiratory diseases. 2023 Feb 28;48(2):275-284. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220372

9. Інструкція для медичного застосування препарату Лазолекс. <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsites.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=B196E175D5FABA51C2258B9A004AEDD2>
10. Wahyuddin M, Mukhrriani, Vera O, Ika Puspita S, Rizka Humardewayanti A, Titik N. The use of an ambroxol solution to assess acute dermal irritation on rabbit skin. *Ad-Dawaa' J Pharm Sci.* 2023;5:69-79. 10.24252/djps.v6i1.38401
11. Sameer Y. Al-Abdi. The Potential of Ambroxol as a Panacea for Neonatal Diseases: A Scoping Review. August 27, 2024. DOI: 10.7759/cureus.67977
12. Paleari D, Rossi GA, Nicolini G, Olivieri D. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert Opin Drug Discov.* 2011;6:1203-14. 10.1517/17460441.2011.629646
13. Stetinová V, Herout V, Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin Exp Med.* 2004, 4:152-8. 10.1007/s10238-004-0050-3
14. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res.* 2008;13:557-62.
15. Jiang X, Zhang J, Kou B, et al. Ambroxol improves neuronal survival and reduces white matter damage through suppressing endoplasmic reticulum stress in microglia after intracerebral hemorrhage. *Biomed Res Int.* 2020;8131286. 10.1155/2020/8131286
16. Li F, Wang W, Hu L, Li L, Yu J. Effect of ambroxol on pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* with biofilm formation in an endotracheal intubation rat model. *Chemotherapy.* 2011;57:173-80. 10.1159/000323622
17. Calefi PH, de Azevedo Queiroz I, Alcalde M, et al. Comparison of the physicochemical properties, antimicrobial action, and cytotoxicity of ambroxol hydrochloride, N-acetylcysteine, and calcium hydroxide pastes. *Eur Endod J.* 2022;7:217-22. 10.14744/ej.2022.30306
18. Rene HD, José MS, Isela SN, Claudio CR. Effects of ambroxol on *Candida albicans* growth and biofilm formation. *Mycoses.* 2014;57:228-32. 10.1111/myc.12147
19. Russo MA, Baron R, Dickenson AH, Kern KU, Santarelli DM. Ambroxol for neuropathic pain: hiding in plain sight? *Pain.* 2023;164:3-13. 10.1097/j.pain.0000000000002693
20. Zeguang Zheng. Evaluation of safety and efficacy of inhaled ambroxol in hospitalized adult patients with mucopurulent sputum and expectoration difficulty. *Front Med (Lausanne).* 2023 May 25;10:1182602. doi: 10.3389/fmed.2023.1182602
21. Zhenzhu FU, Zhuangchan MO, Ying PENG. Comparison of Therapeutic Efficacy of Different Administration Routes of Ambroxol in the Treatment of Pediatric Respiratory Disease. *China Pharmacy.* 2017;12:2807-2809.
22. Huizar Lara H, Ortega Guzman S, Quiroga Garza S. Ambroxol, a new bronchoregulatory in paediatric bronchopulmonary conditions. Article in Spanish. *Invest Med Int.* 1985;11:83-90.
23. Ahmad Kantar. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med.* 2020 Mar 3;15(1):511. doi: 10.4081/mrm.2020.511
24. Principi N, Zavattini G, Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1986;6:369-72.
25. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3321/ingalyacijna-dostavka-likiv>
26. Xufeng Zhou. Efficacy and safety of ambroxol hydrochloride in the treatment of secretory otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2022 Feb;10(3):142. doi: 10.21037/atm-22-237
27. Passali D, Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration.* 1987;51 (Suppl 1):52-9. 10.1159/000195275
28. Shui-juan Zhang. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* 2016 Mar 15;775:138-48. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.030. Epub 2016 Feb 10.
29. Tang, Haowei. The application of ambroxol hydrochloride combined with fiberoptic bronchoscopy in elderly patients with severe pneumonia meta-analysis and systematic review. *Medicine.* 2022;101(4):p e28535. DOI: 10.1097/MD.00000000000028535
30. Qiang Li. High-dose Ambroxol Reduces Pulmonary Complications in Patients with Acute Cervical Spinal Cord Injury After Surgery. 2012;16:267-272.
31. Nobata K. Ambroxol for the prevention of acute upper respiratory disease. ORIGINAL Published. 2006;6:79-83.

Корпоративна інформація
ТОВ «Фармасел»