

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ НАМН
УКРАЇНИ»
КАФЕДРА ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ
АКАДЕМІЇ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

**ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ
ГВАЙФЕНЕЗІН+БРОМГЕКСІН+САЛЬБУТАМОЛ В ЛІКУВАННІ КАШЛЮ
(клінічні рекомендації)**

**ЗАСТОСУВАННЯ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ
ГВАЙФЕНЕЗІН+БРОМГЕКСІН+САЛЬБУТАМОЛ В ЛІКУВАННІ КАШЛЮ
(клінічні рекомендації)**

Рекомендовано до затвердження Вченою Радою Інституту, протокол № «11» від 20.11.2018

Затверджено Президією НАМН України, протокол № «8/15» від 22.11.2018

Заклад-розробник:

Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України¹
Кафедра фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика²

Укладачі: академік НАМН України, проф., д-р мед.наук Фещенко Ю.І.^{1,2}, член-кореспондент НАМН України, проф., д-р мед.наук Гаврисюк В.К.^{1,2}, професор, д-р мед.наук Яшина Л.О.^{1,2}, професор, д-р мед.наук Дзюблик О.Я.^{1,2}, проф., д-р мед.наук Зайков С.В.², проф., д-р мед.наук Речкина О.О.¹, ст. наук.співроб., канд.мед.наук Полянська М.О.¹, канд.мед.наук Примушко Н.А.¹, канд.мед.наук Пархоменко Н.В.¹, доцент, канд.мед.наук Юдіна Л.В.², канд.мед.наук Москаленко С.М.¹, канд.мед.наук Зволь І.В.¹, ст. наук.співроб., канд.мед.наук Ігнат'єва В.І.¹

Рецензенти:

Гуменюк Г.Л., доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Острівський М.М. доктор медичних наук, професор, завідуючий кафедрою фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб ДНВЗ «Івано-Франківський Національний медичний університет»

Голова профільної проблемної комісії МОЗ і НАМН України –
академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Ю. І. Фещенко

Голова експертної комісії – доктор медичних наук, професор Мельник В.М.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКФ – ангіотензин-конвертуючий фермент

АТ – артеріальний тиск

БА – бронхіальна астма

ВДШ – верхні дихальні шляхи

ВРКТ – комп'ютерна томографія з високою роздільною здатністю

ГЕРХ – гастроєзофагальна рефлюксна хвороба

ЕКГ - електрокардіографія

ЕхоКГ - ехокардіографія

ЖЕЛ – життєва ємкість легень

K⁺ – іони калію

МАО – моноамінооксидаза

МЦК – мукоциліарний кліренс

НДШ – нижні дихальні шляхи

ОГК – органи грудної клітки

ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за першу секунду

ТБД – трахеобронхіальна дискінезія

T_{1/2} – період напіввиведення

ФБС – фібробронхоскопія

ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

ЦНС – центральна нервова система

IgE – імуноглобулін E

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік скорочень	4
Вступ	6
I. ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕХАНІЗМ, ПРИЧИНИ КАШЛЮ	6
II. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ КАШЛЮ	11
III. ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПЕРАТУ АСКОРІЛ В ЛІКУВАННІ ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЮ	12
IV. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АСКОРІЛУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	19
Резюме	22
Перелік посилань	22

Вступ.

Кашель - один з найпоширеніших симптомів, з яким пацієнти звертаються за медичною допомогою до лікарів первинної ланки медичної допомоги та пульмонологів. Кашель є важливим захисним рефлексом, який покращує видалення надмірної кількості бронхіального секрету і частинок забруднень з дихальних шляхів і захищає нижні дихальні шляхи від потрапляння чужорідних тіл.

Лікування кашлю може бути спрямовано на захворювання, симптомом якого є кашель, а може бути спрямоване на кашель як симптом. При гострому кашлі, який найчастіше супроводжує гострі респіраторні захворювання, застосовують в більшій мірі симптоматичне лікування, спрямоване на зменшення кашлю, покращення відхаркування. При хронічному кашлі потрібно в першу чергу виявити та лікувати захворювання, яке супроводжується цим симптомом, і додатково до терапії основного захворювання, призначати симптоматичну протикашльову терапію.

Лікарські засоби, що впливають на частоту, інтенсивність і характер кашлю, підрозділяють на протикашльові і мукоактивні. Раціональне їх застосування вимагає строго диференційованого підходу до кожної клінічної ситуації. Вибір конкретних лікарських засобів залежить від клінічних і патогенетичних особливостей захворювання, індивідуальних особливостей пацієнта, а також від фармакологічних характеристик самих препаратів.

I. ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, МЕХАНІЗМ, ПРИЧИНИ КАШЛЮ.

Визначення кашлю. Кашель - це рефлекс, спрямований на відновлення прохідності дихальних шляхів. Це захисна реакція, спрямована на видалення з дихальних шляхів пилу, сторонніх часток, бронхіального слизу. За виникнення кашлю відповідає кашльовий центр мозку, який активується при подразненні дихальних шляхів [1].

Кашель – одна з найпоширеніших скарг, з якою звертаються до лікарів на всіх рівнях надання медичної допомоги. Цей симптом не є специфічним для будь-якого захворювання, і може супроводжувати як респіраторні, так і не респіраторні хвороби. Кашель - важливий захисний фізіологічний рефлекс, але, водночас, і основний механізм розповсюдження респіраторних інфекцій.

Класифікація кашлю. В залежності від тривалості кашлю періоду виділяють:

- гострий кашель (до 3-х тижнів),
- підгострий (від 3 до 8 тижнів),
- хронічний (більше 8 тижнів).

Щодо виділення мокроты можна розділити кашель на сухий або продуктивний.

Незалежно від етіології, кашель порушує всі складові якості життя. Фізичну складову - хворі часто скаржаться на болі в грудній клітці (внаслідок тривалого сильного кашлю), порушення сну, біль в горлі, осиплість; при сильному кашлі - виснаження, нудоту, блювоту, нетримання сечі. Психологічну - збентеження, відчуття ніяковості, побоювання та страх щодо тяжких захворювань (туберкульозу, раку, тощо). Соціальну – уникнення товариства, родини, ... При гострому кашлі ці порушення тимчасові, при хронічному – можуть варіювати від мінімальних, коли хворий майже не звертає на кашель уваги, до постійного, виснажуючого кашлю, який, власне, і спонукає звернутись до лікаря.

Механізм кашлю.

Під впливом фізичних та/або хімічних подразників активуються іритантні рецептори та рецептори С-волокон, які знаходяться в дихальних шляхах, плеврі, перикарді, стравоході. Імпульс передається в кашльовий центр в продовгуватому мозку. Існує зв'язок між кашльовим центром та корою головного мозку, що дозволяє довільно викликати, та в невеликій мірі, пригнічувати кашель. Зворотній шлях – імпульс із центральних відділів через ефекторні волокна повертається до м'язових структур - діафрагми, міжреберних, що проявляється кашлем, через що подразник видаляється із дихальних шляхів (Рис.1).

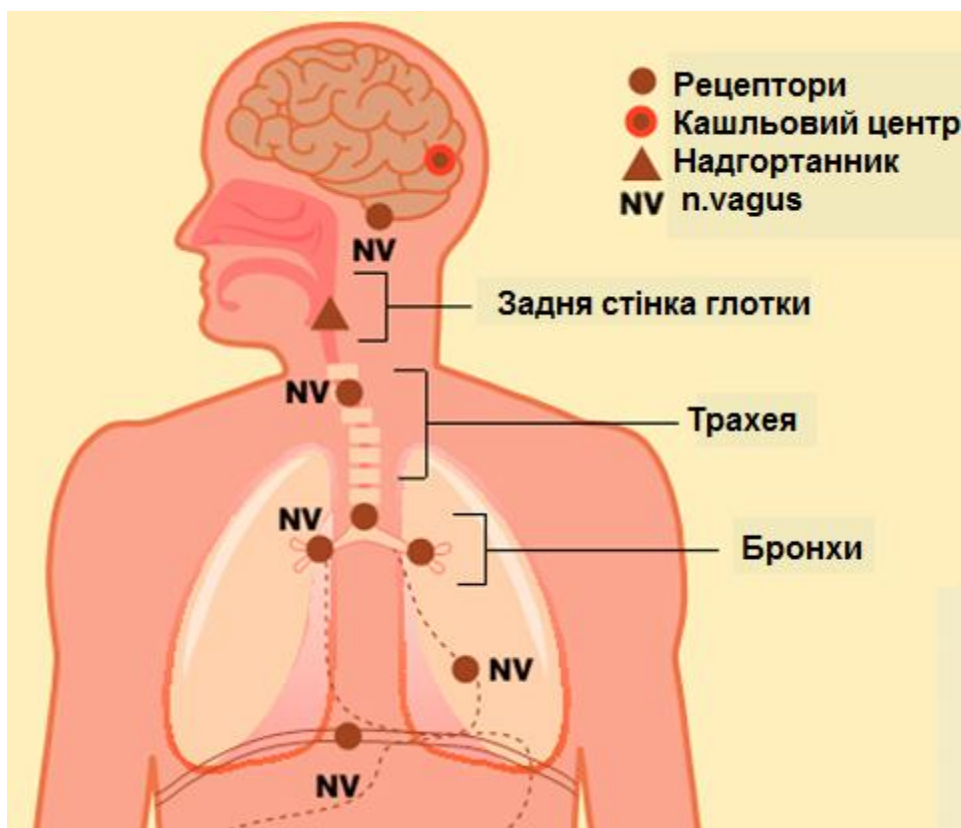


Рис. 1. Складові кашльового рефлексу [2]

Ефективність очищуючої дії кашлю залежить від декількох факторів:

- прохідності дихальних шляхів;
- легневих об'ємів;
- стану дихальних м'язів;
- функціонування гортані;
- кількості та в'язкості мокроти.

Мукоциліарний кліренс (МЦК) – основний механізм очищення дихальних шляхів. Апарат мукоциліарного кліренсу складається з війчастих клітин, що утворюють війчастий апарат бронхів, трахеї, порожнини носа, безпосередньо війок з слизовим покриттям, яке виробляється секреторними залозами келихоподібних клітин, клітин Кларка і залоз підслизового шару. МЦК забезпечується нормальним вмістом слизу і ефективним коливанням війок миготливого епітелію (нормальна мукоциліарна активність). Під впливом ушкоджуючого фактору (інфекційного або неінфекційного генезу) в слизовій дихальних шляхів розвивається запальна реакція, яка супроводжується гіперсекрецією слизу, зміною його в'язкості (за рахунок збільшення вмісту глікопротеїнів); фракція гелю починає переважати, підвищуються в'язко-еластичні властивості бронхіального секрету, зменшується концентрація секреторного імуноглобуліну А, інтерферону, лактоферину та лізоциму. Як наслідок - зменшується антибактеріальна та протівірусна активність секрету.

В свою чергу, це сприяє підвищеній адгезії патогенів до слизової дихальних шляхів і створює благоприємні умови для їх розпліднення. В такій ситуації перистальтичні рухи дрібних бронхів та «миготіння» війчастого епітелію не в змозі забезпечити повноцінний дренаж дихальних шляхів [3].

Структурно-функціональна перебудова слизової оболонки бронхів (як, наприклад, при атрофічному бронхіті, внаслідок дистрофічних та склеротичних процесів) також відіграє роль в порушенні МЦК і також є причиною кашлю [4]. При атрофічному бронхіті відбувається витончення покривного епітелію бронхів за рахунок зменшення кількості келихоподібних клітин, трансформації циліндричного епітелію в плоский, скорочення війчастого апарату, заміщення бронхіальних залоз фіброзною тканиною. Відзначається редукція судинного русла, склероз м'язового шару бронхів; при первинно-запальній формі - інфільтрація слизової оболонки клітинами запалення. Хворі з первинно-дистрофічною формою атрофічного бронхіту відзначають зв'язок появи симптомів з вірусною інфекцією, психоемоційними навантаженнями, контактом з виробничими поліюгантами, відновленням куріння, тощо.

Трахеобронхіальна дискінезія (ТБД) - це захворювання, в основі якого лежить обумовлений вірусним та/або бактеріальним токсичним ураженням нервово-м'язових і сполучнотканинних елементів пролапс мембранозної частини трахеї, головних бронхів в їх просвіт з порушенням трахеобронхокінетики, що також викликає кашель.

Таким чином, порушення мукоциліарного кліренсу за рахунок будь-якої його складової призводить до порушення дренажної функції бронхів і відіграє значну роль у розвитку бронхолегеневих захворювань.

Ще одна причина кашлю – бронхіальна гіперреактивність – при підвищеній чутливості бронхіальних рецепторів у відповідь на вплив хімічного, фізичного або фармакологічного подразника відбувається звуження просвіту дихальних шляхів. При цьому у здорових осіб аналогічні подразники подібної реакції не викликають.

Гіперреактивність бронхів може бути вродженою або набутою. У першому випадку патологія може ніяк себе не проявляти протягом тривалого часу, але при певних причинах може проявитись яскравою клінічною картиною у вигляді бронхоспазму. Вторинна гіперреактивність є надбаним станом і може супроводжувати велику кількість захворювань дихальної системи.

У механізмі гіперактивності бронхів можна виділити кілька етапів:

- у відповідь на дію подразника відбувається збудження рецепторів слизової оболонки респіраторного тракту;
- імпульс, що виникає у відповідь на збудження, призводить до викиду ацетилхоліну з нервових закінчень.
- гладкі м'язи бронхів скорочуються, виникає бронхоспазм;
- паралельно з цим бронхіальні залози починають продукувати велику кількість секрету.

Гастроєзофагальний рефлюкс, зустрічається в практиці лікарів терапевтів і гастроентерологів, є третьою за частотою причиною кашлю. Механізм кашлю в даному випадку полягає в вагус-опосередкованому езофагально- трахеобронхіальному рефлексі.

Захворювання, які супроводжуються кашлем.

Захворювання, які супроводжуються кашлем (Таблиця 1, 2):

Таблиця 1. Причини кашлю, які пов'язані з органами дихання [5]

Гострий та підгострий кашель (≤8 тижнів)	Хронічний кашель (>8 тижнів)
<i>Захворювання нижніх дихальних шляхів</i>	Захворювання нижніх дихальних шляхів та

Бронхіальна астма	паренхіми
Аспірація	Хронічний бронхіт, ХОЗЛ
Вдихання токсичних речовин (нещасний випадок, ушкодження при пожежі)	Бронхіальна астма та інші еозинофільні захворювання
Кашель після інфекційних захворювань	Пухлини легень
Захворювання легенів та плеври	Інфекційні захворювання
Пневмонія	Системні захворювання із ураженням легенів
Плеврит	Аспірація та синдром реактивної дисфункції дихальних шляхів
Легенева емболія	Бронхоектази та муковісцедоз
Пневмоторакс	Бронхомаліяція
	Рідкісні, локалізовані захворювання дихальних шляхів*
*Рідкісні, локалізовані захворювання дихальних шляхів: синдром Менсь-Куна, трахеобронхіальна амілоїдна інфільтрація, рецидивуючі поліхондрити, остеохондропластична трахеобронхопатія, ювенільний рецидивний папіломатоз	

Таблиця 2. Екстрапульмональні причини кашлю [5]

Гострий та підгострий кашель (≤ 8 тижнів)	Хронічний кашель (>8 тижнів)
<i>Захворювання верхніх дихальних шляхів</i>	<i>Захворювання верхніх дихальних шляхів</i>
Інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів (найчастіше, вірусні інфекції, застуда)	Хронічний риніт, сінуїт, фарингіт, ларингіт
Алергічні захворювання	Дисфункція голосових зв'язок
	Обструктивне апное сну?
	<i>Гастро-езофагальна рефлексна хвороба</i>
	<i>Кашель, викликаний прийомом ліків</i>
	Інгібітори протонної помпи
	Інші
	<i>Серцево-судинні захворювання</i>
	Хронічна лівобічна серцева недостатність
	А-В блокада II-III ступеню
	Ендокардити

	Серцева аритмія Побічна дія серцевих ліків: інгібітори АКЕ, β -блокатори (при наявності бронхіальної гіперактивності), амідарон
<i>АКЕ</i> – ангіотензин-конвертуючий ензим	

II. АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ КАШЛЮ.

Алгоритм діагностики гострого та хронічного кашлю.

Запропонований алгоритм діагностики та ведення гострого та хронічного кашлю (Рис. 2, 3).

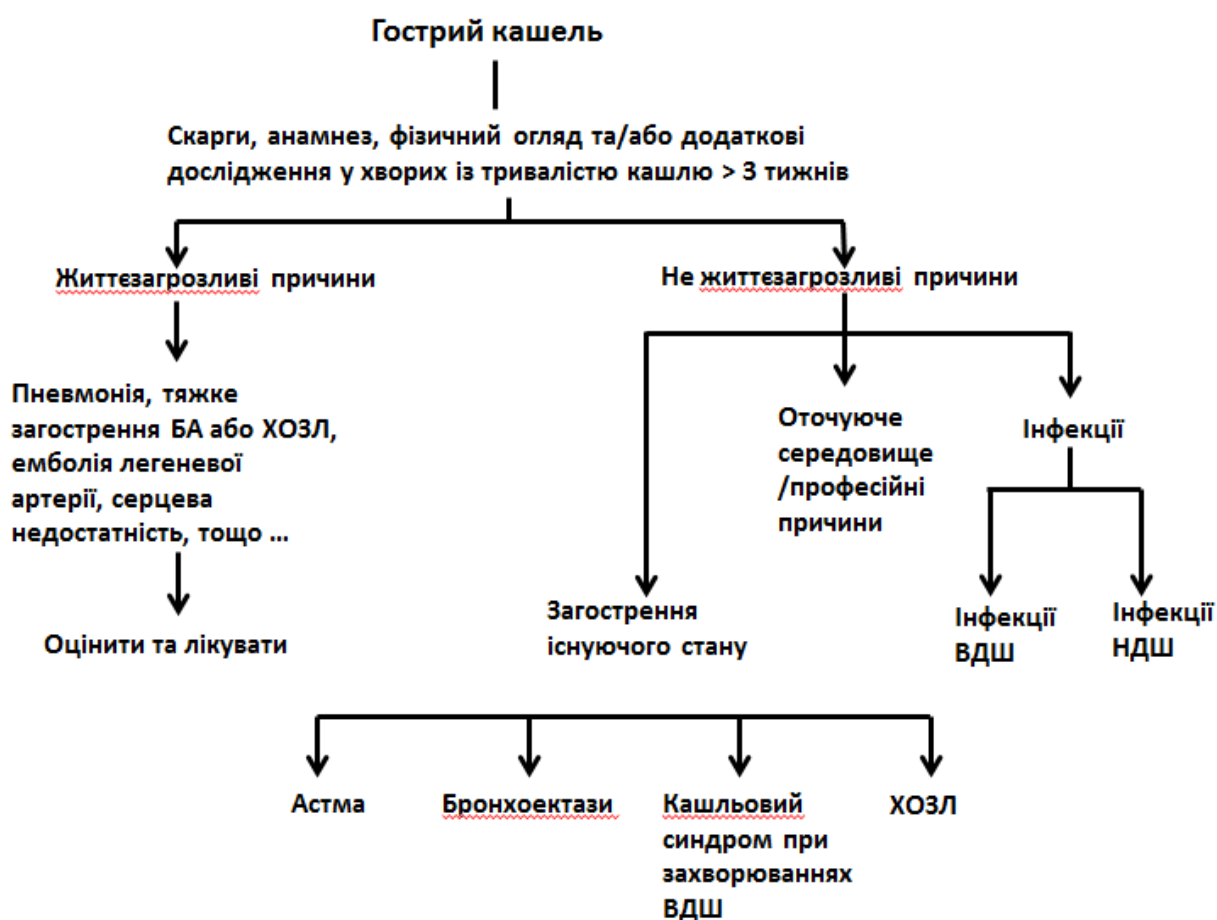


Рис. 2. Алгоритм діагностики гострого та підгострого кашлю. [6]

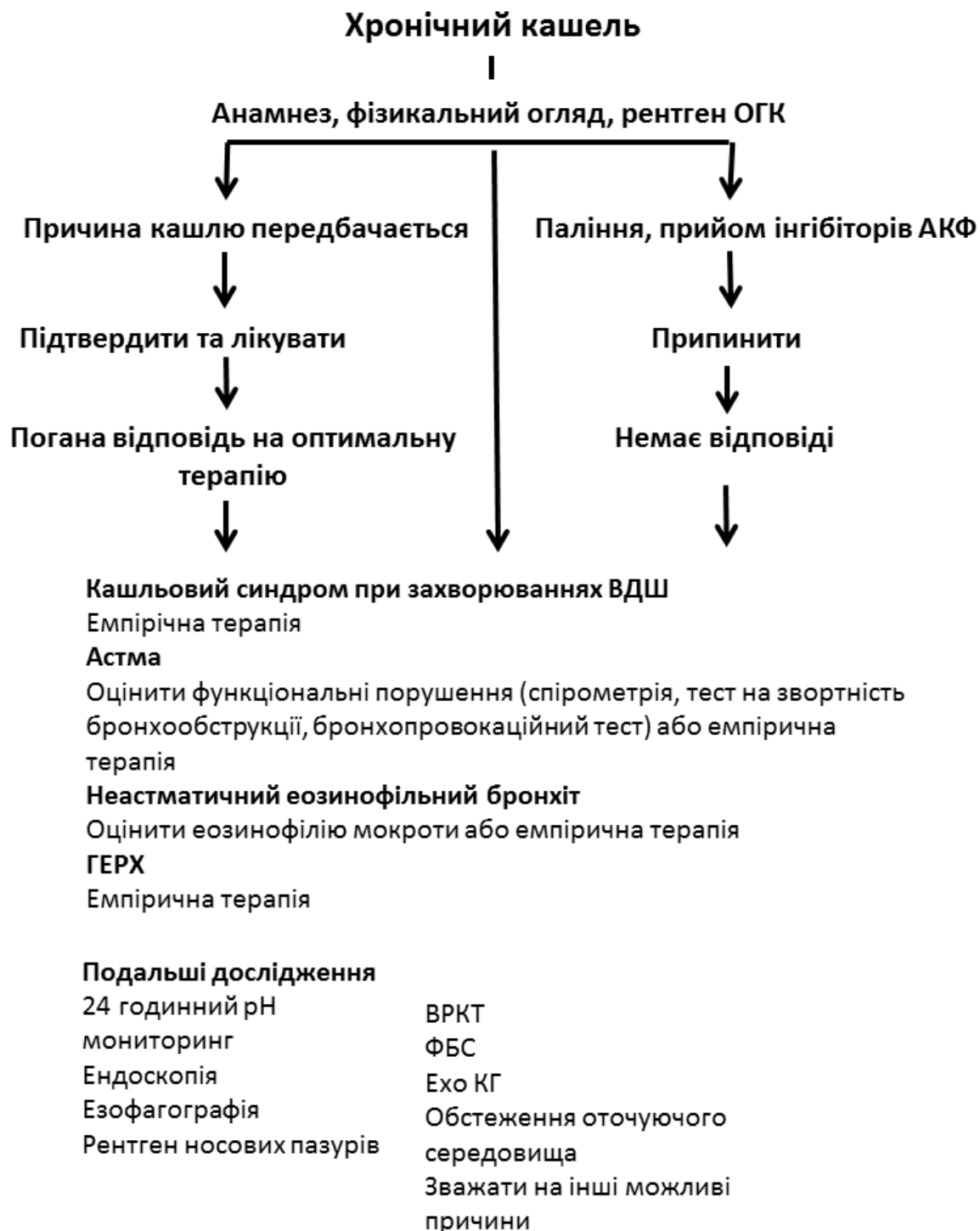


Рис. 3. Алгоритм діагностики хронічного кашлю. [6]

III. ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПЕРАТУ АСКОРІЛ В ЛІКУВАННІ ПРОДУКТИВНОГО КАШЛЮ

При лікуванні кашлю в першу чергу необхідно визначитись із захворюванням, яке супроводжується цим симптомом, і проводити специфічну для цієї патології терапію.

Водночас для полегшення кашлю призначаються препарати, які впливають на той чи інший механізм кашлю.

Густа, в'язка мокрота разом із спазмом дихальних шляхів (внаслідок бронхіальної гіперактивності) певною мірою закупорює дихальні шляхи, унеможливує повноцінне очищення бронхів і потребує призначення препаратів, які розріджують патологічно в'язкий бронхіальний секрет, покращують його видалення та зменшують бронхоспазм.

Насьогодні існує багато препаратів відхаркуючої дії, які містять один або більше інгредієнтів.

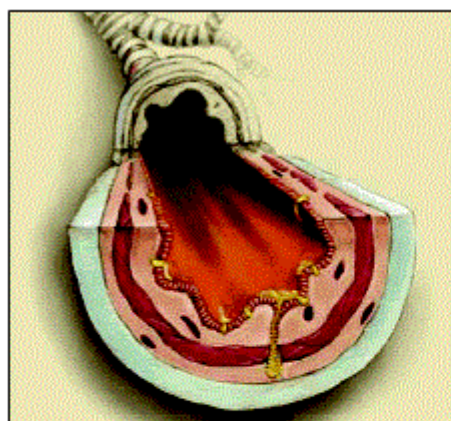
Характеристика Аскорілу.

Один із таких комбінованих препаратів, який забезпечує вплив на декілька патофізіологічних механізмів кашлю є фіксована комбінація для перорального застосування Аскоріл.

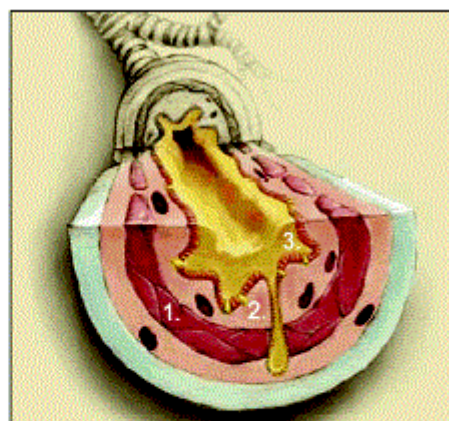
Міжнародна непатентована назва: Comb drug; Фармакотерапевтична група: Препарати, які стимулюють відхаркування. Код АТС - R05X.

Одна таблетка містить: гвайфенезин (100 мг), мукорегулятор бромгексин (8 мг), які спричиняють муколітичну та відхаркуючу дію, та селективний агоніст β 2-рецепторів сальбутамол, який забезпечує бронхолітичний ефект – в субтерапевтичній дозі 2 мг. (Рис. 2).

Рис. 2. Мішені впливу Аскорілу [7].



Нормальний бронх



Бронх при запаленні
1 - спазм (САЛЬБУТАМОЛ)
2 - набряк слизової
3 - гіперсекреція (ГВАЙФЕНЕЗІН, БРОМГЕКСИН)

Гвайфенезин — синтетичний препарат, що історично мав рослинне походження, на основі природної речовини гваяколу, та відноситься до групи муколітиків та відхаркувальних препаратів. Механізм дії препарату полягає у деполімеризації та

руйнуванні кислих мукополісахаридів бронхіального секрету [8], що призводить до зменшення в'язкості та полегшення відходження мокротиння із дихальних шляхів [9], окрім цього, гвайфенезин сприяє активації мукоциліарного кліренсу [8] та посилює виділення легеневого сурфактанту. Гвайфенезин також може впливати на центральну нервову систему, має транквілізуючу дію - знижує симптоми тривоги, а також страхів перед неприємною подією [10]; зменшує головний біль, тахікардію, задишку та безсоння, що викликані емоційним напруженням [9, 3].

Гвайфенезин після перорального застосування швидко (протягом 25—30 хвилин) всмоктується [11, 9] та розподіляється в організмі. Препарат найкраще проникає у тканини, що містять кислі мукополісахариди [12]. Метаболізується у печінці (приблизно 60% препарату) [9], виводиться із організму переважно нирками, частково - легенями із мокротинням [12]. Період напіввиведення препарату складає 1 годину, цей час може збільшуватися при порушеннях функції нирок.

Ефективність гвайфенезину була доведена в плацебо-контрольованих дослідженнях [13, 14, 15].

Бромгексин - синтетичне похідне діючої речовини рослинного походження вазицину. Чинить секретолітичну і секретомоторну дію в бронхіальному тракті, в результаті чого збільшується бронхіальна секреція, знижується в'язкість слизу (мокроти) та стимулюється активність миготливого епітелію, що сприяє просуванню мокроти дихальними шляхами. Відомо, що бромгексин здійснює вивільнення лізосомальних ферментів бронхіальними залозами. Відомо також про інші фармакологічні ефекти бромгексину: підвищення секреції екзокринних залоз (наприклад, сльозовиділення) і збільшення продукції легеневого сурфактанту.

Після перорального застосування практично повністю всмоктується. Ефект першого проходження становить близько 80%, при цьому утворюються біологічно активні метаболіти. Зв'язування з білками плазми крові становить 99%. Період напіврозпаду, який обмежує тривалість дії, становить близько 1 години. Кінцевий період полувиведення ($T_{1/2}$) - близько 16 год. Це викликано перерозподілом невеликої кількості бромгексину з тканин. Обсяг розподілу становить близько 7 л на 1 кг маси тіла. Бромгексин не накопичується; проникає через плаценту, в ліквор та грудне молоко. Виділяється головним чином нирками у вигляді метаболітів. При гострих захворюваннях печінки можливе зниження кліренсу активної речовини. При гострій нирковій недостатності не може бути виключена можливість збільшення періоду полу розпаду метаболітів бромгексину.

Бромгексин відомий з 1963 року і його ефективність також має достатню доказову базу [16, 17, 18, 19].

Бронхіальна гіперреактивність, яка функціонально проявляється зменшенням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), який вимірюється при спірометричному дослідженні, зустрічається у 60 % хворих з гострим бронхітом. Гіперреактивність бронхів не лише посилює кашель та погіршує якість життя хворих, але й являється провідним патофізіологічним механізмом у виникненні рецидивів бронхолегеневих захворювань [3].

Для зменшення бронхоспастичного компоненту призначають селективний агоніст β₂-адренорецепторів *сальбутамол*. У терапевтичних дозах має виражену стимулюючу дію на бета 2 -адренорецептори бронхів, кровоносних судин і міометрію. Практично не діє на β₁ -адренорецептори серця [20]. У терапевтичних дозах не спричиняє стимуляції серцевої діяльності.

Має мембраностабілізуючу дію - протягом тривалого часу пригнічує вивільнення з опасистих клітин гістаміну, лейкотрієнів, простагландину D₂ і інших біологічно активних речовин.

Пригнічує ранню і пізню реактивність бронхів. Має виражений бронхолітичний ефект, попереджаючи або купуючи спазми бронхів, знижує опір в дихальних шляхах, збільшує життєву ємність легень (ЖЕЛ). Позитивно впливає на мукоциліарний кліренс (при хронічному бронхіті збільшує його на 36%), стимулює секрецію слизу, активує функції миготливого епітелію.

Гальмує викид медіаторів запалення з опасистих клітин і базофілів, зокрема анти-IgE-індукований викид гістаміну, усуває антиген-залежне пригнічення мукоциліарного транспорту і виділення фактора хемотаксису нейтрофілів. Попереджає розвиток індукованого алергеном бронхоспазму.

Може викликати зниження кількості β-блокаторів, в тому числі на лімфоцитах. Метаболічні ефекти сальбутамолу: знижує концентрацію K⁺ в плазмі, впливає на глікогеноліз і виділення інсуліну, спричиняє гіперглікемічний (особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою) і ліполітичний ефект, збільшує ризик розвитку ацидозу.

В рекомендованих терапевтичних дозах не чинить негативного впливу на серцево-судинну систему, не викликає підвищення артеріального тиску. У меншій мірі в порівнянні з препаратами цієї групи, має позитивну хроно- і інотропну дію. Викликає розширення коронарних артерій.

Після прийому всередину непролонгованої форми початок ефекту - протягом 30 хвилин, максимум - 2 години при прийомі сиропу і 2-3 години при прийомі таблеток, тривалість дії - 4-6 годин для розчину. Пролонговані форми препарату за рахунок поступового вивільнення активної речовини через оболонку таблетки забезпечують

необхідну концентрацію в плазмі для підтримки терапевтичного ефекту протягом 12-14 год.

Сальбутамол також має дуже довгу історію ефективного застосування і також має широку доказову базу своєї ефективності, в тому числі в лікуванні кашлю [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

Показання для призначення Аскорілу - Симптоматичне лікування продуктивного кашлю при різних захворюваннях органів дихання, що супроводжуються бронхоспазмом. Призначається в комбінованому лікуванні хронічних і гострих бронхо-легеневих захворювань, що супроводжуються в'язкою мокротою: гострих респіраторних захворюваннях, гострому та загостреннях хронічного бронхіту, трахеобронхиті, бронхіальній астмі, ХОЗЛ, пневмонії, емфіземи легень, кашлюку, пневмоконіозі, туберкульозі легень, муковісцидозі.

При призначенні Аскорілу, зважаючи на те, що це фіксована комбінація препаратів, кожен з яких має певні протипоказання, особливості застосування, необхідно притримуватись засобів безпеки, враховувати взаємодії кожного з його компонентів з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказання: підвищена чутливість до сальбутамолу, інших симпатоміметиків, бромгексину, гвайфенезину, або до будь-якого з інших компонентів препарату.

Коронарна недостатність, аритмія, інші тяжкі серцево-судинні захворювання, гіпертиреоз, тяжкі порушення функції печінки, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.

Особливі заходи безпеки при призначенні Аскорілу: [28] *Із-за вмісту сальбутамолу* - препарат необхідно призначати з обережністю пацієнтам із судомними розладами, цукровим діабетом.

У деяких пацієнтів, як і після застосування будь-яких інших агоністів β-адренорецепторів, можуть спостерігатися клінічно важливі зміни систолічного і діастолічного артеріального тиску. Відомо, що стимулятори β-адренорецепторів можуть спричиняти зміни ЕКГ, такі як: згладжування зубця Т, подовження інтервалу QT, депресію сегмента ST. Тому Аскоріл необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями серцево-судинної системи, особливо при артеріальній гіпертензії.

З обережністю необхідно застосовувати *гвайфенезин* у лікуванні кашлю з надмірним виділенням мокротиння, персистуючого чи хронічного кашлю, що виникає внаслідок тютюнопаління, астми, хронічного бронхіту, емфіземи.

Взаємодії Аскорілу з іншими препаратами: *серцеві глікозиди* - у здорових добровольців, які приймали *дігосин* протягом 10 днів, спостерігалось збільшення його концентрації з 16% до 22% в сироватці крові після одноразового призначення *сальбутамолу*.

Гіпокаліємія, що розвивається внаслідок застосування препаратів, які містять сальбутамол, може підвищитися при одночасному застосуванні *діуретиків*. Внаслідок цього підвищується ризик розвитку аритмій при застосуванні на тлі такого лікування серцевих глікозидів. Хоча клінічне значення цих ефектів невідоме, рекомендується проявляти обережність у спільному прийомі β -агоністів з діуретиками, що виводять калій.

Ефекти *сальбутамолу* можуть бути зменшені при одночасному використанні β -адреноблокаторів, особливо неселективних (таких як пропранолол), а також можуть підсилитися при одночасному застосуванні ксантинів (наприклад теофіліну).

Не слід одночасно застосовувати *сальбутамол*-вміщуючі препарати з препаратами для інгаляційного наркозу, адреналіном, трициклічними антидепресантами та кортикостероїдами.

Також не рекомендується одночасно застосовувати *сальбутамол*-вміщуючі препарати та інші пероральні симпатоміметики, оскільки така комбінація може призвести до серцево-судинних порушень.

Бромгексин не призначати одночасно з лікарськими засобами, що містять *кодеїн*; при одночасному застосуванні *бромгексину* та препаратів, що подразнюють травний тракт, можливе взаємне посилення подразнювальної дії на слизову оболонку шлунка. Одночасний прийом з антибіотиками (амоксицилін, еритроміцин, цефуроксим, доксициклін), сульфаніламідними препаратами сприяє підвищенню їх концентрації у бронхіальному секреті. При прийомі одночасно з лікарськими засобами, що пригнічують кашльовий центр, можливе утруднення відходження розрідженого мокротиння (накопичення бронхіального секрету у дихальних шляхах). Можливий одночасний прийом з бронходилататорами.

Гвайфенезин підсилює дію лікарських засобів, що пригнічують центральну нервову систему, а також етанолу. Також може зумовити хибно-позитивні результати діагностичних тестів, при яких визначають 5-гідроксиіндолоцетну та ванілмигдалеву кислоти у сечі.

Особливості застосування Аскорілу: препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які хворіють на глаукому.

Дуже рідко на тлі застосування *бромгексин*-вміщуючих засобів мають місце тяжкі шкірні реакції, наприклад синдром Стівенса-Джонсона та синдром Лайелла. При появі

змін на шкірі та слизових оболонках слід негайно звернутися до лікаря, а застосування препарату припинити.

При порушенні бронхіальної моторики, що супроводжується утворенням великої кількості бронхіального секрету (злякисний синдром війок), препарат слід застосовувати з особливою обережністю через можливий застій секрету.

При порушенні функції нирок (включаючи тяжку ниркову недостатність) або захворюваннях печінки (при печінковій недостатності середнього та легкого ступеня тяжкості) слід застосовувати з особливою обережністю (зменшуючи дозу або збільшуючи інтервал часу між застосуванням).

Рекомендується періодичний контроль функції печінки, особливо при тривалому застосуванні.

Перед початком лікування та під час лікування таких хворих необхідно контролювати рівень глюкози в крові.

Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення ішемії міокарда, асоційованої із застосуванням *сальбутамолу*. Пацієнтам із хворобами серця (наприклад ішемічна хвороба серця), які приймають сальбутамол, у разі виникнення болю в грудях або інших симптомів, що свідчать про загострення хвороби серця, слід звернутися за медичною допомогою. Слід звернути увагу на оцінку таких симптомів як ядуха та біль у грудях, що можуть бути наслідком як захворювання серця, так і захворювань дихальної системи.

Результатом лікування β_2 -агоністами може бути тяжка гіпокаліємія, рекомендується перевіряти рівень калію в сироватці крові.

Як і інші агоністи β -адренорецепторів, сальбутамол може призводити до метаболічних змін, наприклад до збільшення рівня цукру в крові. У результаті цього були окремі повідомлення про розвиток кетоацидозу у хворих на цукровий діабет. Одночасне застосування кортикостероїдів може загострити цей стан.

Не призначати пацієнтам перед застосуванням наркозу.

Препарат не можна застосовувати хворим з гіпертрофічною кардіоміопатією.

При наявності шлункових кровотеч в анамнезі препарат слід застосовувати під контролем лікаря. При лікуванні препаратом необхідно вживати достатню кількість рідини, що збільшує відхаркувальну дію бромгексину.

Застосування у період вагітності або годування груддю: не застосовувати.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами: Слід утримуватись від керування автотранспортом і роботи з іншими механізмами під час лікування препаратом [28].

Спосіб застосування: Дорослим та дітям від 12 років - 1 таблетка, або 10 мл сиропу 3 рази на добу.

Дітям 6 – 12 років – ½ - 1 таблетка, або 5 – 10 мл 3 рази на день.

Дітям 2 – 6 років - 5 мл (1 чайна ложка) 3 рази на добу.

Передозування. Симптоми: збудження, сплутаність свідомості, пригнічення дихання, часте дихання, порушення свідомості, атаксія, диплопія, легкий метаболічний ацидоз, аритмії, біль у грудях, гіпотензія аж до шоку, прискорене серцебиття, тахікардія й сильний тремор, особливо в руках. Можливі скарги з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту і блювання. **Лікування.** Терапія симптоматична, спостереження за допомогою ЕКГ показано для контролю функції серця (АСКОРІЛ, інструкція, застосування препарату АСКОРІЛ).

IV. ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АСКОРІЛУ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.

Ефективність та безпечність Аскорілу вивчались в обмежених, рандомізованих, контрольованих порівняльних клінічних спостереженнях у хворих, які страждали від продуктивного кашлю в зв'язку з гострим бронхітом, загостренням хронічного бронхіту, астматичним бронхітом, пневмонією.

В багатоцентровому, проспективному, рандомізованому, подвійному-сліпому дослідженні Shankar та співав. [29] 426 хворих гострим бронхітом, загостренням хронічного бронхіту та астматичним бронхітом протягом 7 днів отримували:

- фіксовану потрійну комбінацію гвайфенезин (100 мг) + бромгексин (8 мг) + сальбутамол (2 мг) або
- подвійні комбінації:
 - сальбутамол (2 мг) + гвайфенезин (100 мг) або
 - сальбутамол (2 мг) + бромгексин (8 мг).

Потрійна комбінація виявилась більш ефективною, ніж подвійні комбінації: у більшого відсотка хворих, в більшій мірі і раніше зменшувались симптоми (частота та тяжкість кашлю, характеристики мокроти). Переносимість лікування була добра при застосуванні всіх трьох схем, побічні явища були незначні, не потребували відміни препаратів, і були співставимі для всіх груп. [30].

В рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні Jayaram та співавт. 55 пацієнтів із кашлем при респіраторних захворюваннях (бронхіт, інфекції верхніх дихальних шляхів) 15 днів отримували:

- Аскоріл або

- препарат порівняння із протикашльовою дією.

96 % лікарів оцінили ефективність Аскорілу як «високу» та «дуже високу», і тільки 34 % лікарів так же високо оцінили ефективність препарату порівняння. Пацієнти також високо оцінили препарат Аскоріл (96 % визначили препарат як «добрий» та «дуже добрий», на відміну від 24 % хворих, які віддали перевагу препарату порівняння). Автори прийшли до висновку, що Аскоріл більш ефективний, краще сприймається хворими і має переваги перед іншими препаратами для лікування кашлю, пов'язаного з дихальними розладами [30].

Велике міжнародне багато центрове дослідження, яке проводилось в 2011-2012 роках в Казахстані та Узбекистані за участю 16 312 хворих в дуже широкому віковому діапазоні - у віці від 3-х до 78 років - з гострими вірусними респіраторними інфекціями, гострим бронхітом та легким-помірним ХОЗЛ також довело клінічну ефективність потрібної комбінації – пацієнти, які отримували Аскоріл відмічали позитивну динаміку вже протягом першого дня прийому препарату. Аскоріл не викликав небажаних проявів та добре переносився хворими. 91 % лікарів, хто спостерігав за цими пацієнтами, високо оцінили цей препарат [31].

Згідно Національного звіту Дослідницької Групи по вивченню Аскорілу (81 лікар загальної практики та педіатри спостерігали за 768 хворими із кашлем, обумовленим респіраторними інфекціями нижніх дихальних шляхів та ХОЗЛ) Аскоріл, завдяки своїй формулі, ефективно контролює кашель, задишку, зменшує кількість мокротиння. Дослідницька група відмітила Аскоріл як високоефективний препарат в лікуванні кашлю, пов'язаного з респіраторними інфекціями нижніх дихальних шляхів та ХОЗЛ [32].

Досліджувався Аскоріл і в Україні, як в педіатричній практиці, так і у дорослих.

Так, в дослідженні, що проводилось в Дніпропетровській державній медичній академії [3], було доведено, що Аскоріл, завдяки вмісту двох муколітиків та бронходилататора в мінімальній терапевтичній дозі достовірно швидше, ніж препарат порівняння амброксол, зменшує кашель, прояви бронхіальної гіперреактивності та відновлює якість життя хворих (зменшує вплив кашля на соціальну, психологічну і фізичну складову самопочуття хворого. Препарат в дозі 1 таблетка 3 рази на день застосовувався на фоні стандартної терапії у 50 хворих на гострий бронхіт у віці старше 16 років, які знаходились на амбулаторному лікуванні та у 49 хворих, які було госпіталізовано з діагнозом негоспітальна пневмонія.

Аскоріл добрий профіль безпечності, зручний і простий у використанні. При наявності у пацієнта нападоподібного або малопродуктивного кашлю, призначення комбінованих препаратів має переваги.

Відкрите порівняльне рандомізоване постресстраційне клінічне спостереження у дітей від 2 до 13 років, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострих респіраторних інфекцій і на тлі стандартної терапії як засіб симптоматичного лікування кашлю отримували Аскоріл, або монокомпонентний препарат амброксолу у вигляді сиропу відповідно до вікових доз. Автори прийшли до висновків:

1. Призначення препарату Аскоріл дозволяє припинити кашель в перші 4 дні від початку лікування у достовірно більшого числа дітей порівняно з контрольною групою. Припинення кашлю можна пояснити за рахунок поліпшення мукоциліарного кліренсу та забезпечення достатньої евакуації трахеобронхіального секрету.

2. Призначення препарату Аскоріл дозволяє полегшити характер кашлю в перші 3 дні від початку лікування у достовірно більшого числа дітей порівняно з контрольною групою, як за рахунок зменшення частоти епізодів кашлю, так і збільшення його продуктивності.

3. На тлі прийому препарату Аскоріл за показниками цитокінів ФНП-альфа та ІЛ-10 активність запального процесу на 5–6-й день була меншою порівняно з контрольною групою, що може бути обумовлене протизапальною дією компонентів Аскорілу та має значення для запобігання хронізації запального процесу.

4. Препарат Аскоріл добре переносився хворими, побічних явищ при його застосуванні не було зареєстровано [33].

У іншому відкритому порівняльному рандомізованому постресстраційному клінічному спостереженні у дітей віком 6-14 років із загостреннями рецидивного бронхіту встановлено, що застосування Аскорілу Експекторанту, порівняно з амброксолом, сприяє швидшому регресу основних клінічних проявів захворювання, нормалізації функції зовнішнього дихання і показників клітинного складу індукованого мокротиння, поліпшенню стану місцевого імунітету. Слід зазначити, що у 83,3% дітей основної групи (в порівнянні з 48,0% — порівняльної групи, $p < 0,05$) не виникла необхідність призначення антибактеріальних препаратів [36].

Існує велика кількість рекомендаційних документів щодо застосування Аскорілу при лікуванні кашлю: Резолюція Ради експертів (2013), Резолюція Міжнародної Ради експертів з респіраторної патології (2014), Резолюція Національної між дисциплінарної Ради експертів (2016), Пам'ятка для лікарів (2016) та Клінічні рекомендації «Вибрані питання дитячої пульмонології (для сімейних лікарів)» (2017), Резолюція Ради експертів з

респіраторної патології (2018). Кожен із цих документів рекомендує лікарям призначати Аскоріл у якості комбінованої терапії як ефективний та безпечний засіб для лікування кашлю в дорослих та дітей віком від двох років. У 2016 р. Ю.М.Мостовой, та Н.С.Слепченко розробили пам'ятку для лікарів.

У 2017 р. в МОЗ України розробили та затвердили Клінічні рекомендації для сімейних лікарів (укладачі: Марушко Ю. В., Крамарьов С.О., та співавтори), в яких було обґрунтовано застосування Аскорілу в лікуванні гострого простого бронхіту у дітей [35].

РЕЗЮМЕ.

Запропоновані клінічні рекомендації присвячені актуальній проблемі практичної охорони здоров'я: лікуванню продуктивного кашлю.

Кашель – одна з найпоширеніших скарг, з якою звертаються до лікарів на всіх рівнях надання медичної допомоги. Цей симптом не є специфічним для будь-якого захворювання, і може супроводжувати як респіраторні, так і не респіраторні хвороби. Кашель - важливий захисний фізіологічний рефлекс, але, водночас, і основний механізм розповсюдження респіраторних інфекцій.

Раціональний підхід до терапії кашлю передбачає раннє призначення симптоматичної терапії. Призначення фіксованої комбінації двох муколітиків та бронхолітика в субтерапевтичних дозах Аскоріл дозволяє одночасно впливати на основні ланки патогенезу, швидко налагодити ефективну експекторацію, полегшити перебіг захворювання, скоротити термін тривалості захворювання, знизити ризик формування бактеріальних ускладнень та пов'язаних з ними ризиків розвитку медикаментозної алергії, антибіотикорезистентності, зростання економічного тягаря. Аскоріл – патогенетично обумовлене симптоматичне лікування продуктивного кашлю при різних захворюваннях органів дихання, що супроводжуються бронхоспазмом та утворенням в'язкого секрету. Призначається в комбінованому лікуванні хронічних і гострих бронхо-легеневих захворювань, що супроводжуються в'язкою мокротою: гострих респіраторних захворюваннях, гострому та загостреннях хронічного бронхіту, трахеобронхиті, бронхіальній астмі, ХОЗЛ, пневмонії, емфіземі легень, кашлюку, пневмоконіозі, туберкульозі легень, муковісцидозі.

Перелік посилань

1. <https://medportal.ru/enc/pulmonology/reading/4/>
2. <https://kashel.su/prichiny/bez-prostudy/prichiny-kashlya-323>
3. Перцева Т.А., Киреева Т.В., Кравченко Н.К. Кашель: патогенетически обоснованный выбор терапии. Ліки України. 2013. №6 (172).
4. <http://www.wasslerow.ru/rizne/21410-atrofichnij-bronhit.html>

5. Kardos P. Management of cough in adults. *Breath*. 2010. Vol. 7, No 2: 122-133.
6. Chang AB, Glomb WB. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129 (1 suppl):1- 29.
7. <https://www.pinterest.com/pin/91197961184256012>].
8. <http://www.antiflu.ru/farmakologicheskie-podxody-k-protivokashlevoj-terapii/>
9. <http://cyberleninka.ru/article/n/sluchay-sovmestnogo-otravleniya-morfinom-i-gvayfenezinom>
10. <http://www.fmnetnews.com/resources-alert-product6.php>
11. Bennett RM, De Garmo P, Clark SR. A Randomized, Prospective, 12 Month Study To Compare The Efficacy Of Guaifenesin Versus Placebo In The Management Of Fibromyalgia (reprint). *Arthritis and Rheumatism*. 39 (Supplement 9): 212.
12. <http://lekmed.ru/lekarstva/protivoprostudnye/gvayfenezin.html>
13. Albrecht H, Vernon M, Solomon G. Patient-reported outcomes to assess the efficacy of extended-release guaifenesin for the treatment of acute respiratory tract infection symptoms. *Respir Res*. 2012. Dec 27;13:118.
14. Albrecht HH, Peter VD, Eric P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12: 31.
15. Miller KE. Effectiveness of Guaifenesin in the Treatment of Cough. *Am Fam Physician*. 2004 Jul 15;70(2):384-386.
16. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017;12: 7.
17. Desai A, Jayaram S. Efficacy And Safety Of Two Cough Formulas In The Treatment Of Cough In Pediatric And Adult Patients: A Randomized Double-Blind Comparative Trial. *J Indian Med Assoc*. 2000 Feb;98(2):68-70.
18. Reis AMM, Figueras A. Analysis of the evidence of efficacy and safety of over-the-counter cough medications registered in Brazil . *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010, Vol. 46, n. 1, jan./mar.,: 135-145.
19. Zanasi et al. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2017; 12:7.
20. <https://compendium.com.ua/akt/83/2819/salbutamol>
21. Le Roux AM, · Kotze D, · Wium CA, · et al. Inhaled and Oral Salbutamol: How Effective in the Prophylaxis of Asthma? *Respiration*. 1991; 58:192–197.
22. Waris A, Macharia M, Njeru EK, Essajee F. Randomised double blind study to compare effectiveness of honey, salbutamol and placebo in treatment of cough in children with common cold. *East Afr Med J*. 2014. Feb;91(2): 50-56.

23. Bernard DW, Goepf JG, Duggan AK, Serwint JR, Rowe PC. Is oral albuterol effective for acute cough in non-asthmatic children? *Acta Paediatr.* 1999. Apr; 88(4): 465-7.
24. Littenberg B, Wheeler M, Smith DS. A randomized controlled trial of oral albuterol in acute cough. *J Fam Pract.* 1996. Jan;42(1):49-53.
25. Stephens MM1, Nashelsky J. Clinical inquiries. Do inhaled beta-agonists control cough in URIs or acute bronchitis? *J Fam Pract.* 2004. Aug;53(8):662-3.
26. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonist drugs for treating cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 03 September 2015. Available at: https://www.cochrane.org/CD001726/ARI_beta2-agonist-drugs-treating-cough-or-clinical-diagnosis-acute-bronchitis.*
27. Vijay Naik. Role of Bronchodilators in Management of Cough. Supplement to Journal of the association of physicians of India. 2013. Vol. 61:20.
28. <https://compendium.com.ua/dec/262259/>
29. Shankar P. et al. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol +guaiphenesin + bromhexine (ascoril®) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: A randomised controlled comparative study. *Journal of the Indian Medical Association.* 2010. 108(5):313-4, 316-8, 320.
30. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients--a randomised double-blind comparative trial . *J Indian Med Assoc.* 2000 Feb;98(2):68-70.
31. Nurgozhin TS, Guliaev AE, Ermekbaeva BA, et al. Results of international multicentre non-interventional clinical study of the effectiveness and safety of ascoril expectorant for the treatment of cough in Kazakhstan and Uzbekistan . *Klin Med (Mosk).* 2013;91(6): 50-5.
32. Ainapure SS1, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough--National Study Group report . *J Indian Med Assoc.* 2001. Feb; 99(2):111, 114.
33. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Марков А.І. Досвід застосування комбінованого препарату Аскоріл при гострих респіраторних інфекціях у дітей. *Журнал «Здоровье ребенка».* 2015. 4 (64).
34. Юдіна Л.В. Комбінована мукоактивна терапія: погляд пульмонолога. *Здоров'я України* , 2017, №6 (212)
35. Марушко Ю.В., Крамарьов С.О., Марушко Т.В., Шеф Г.Г. Вибрані питання дитячої пульмонології (для сімейних лікарів) – Київ, 2017., -148 с.
36. Лапшин В.Ф. Муколітична терапія в дітей з рецидивним бронхітом / В.Ф. Лапшин,

Т.Р. Уманець // Перинатологія і педіатрія. – 2014. – № 3 (59). – С 36-39.