



Rozszyfrowywanie codziennych uciążliwości związanych z kaszlem: rola ambroksolu w powrocie pacjenta do zdrowia i poprawie jakości życia

Heidemarie Graeter, Lara Jagwanth i Anne-Laure Tardy

Ambroksol jest środkiem mukoaktywnym, powszechnie stosowanym w leczeniu ostрых i przewlekłych chorób układu oddechowego związanych z zaburzeniami produkcji i transportu śluzu. Najnowsze dane wykazały, że ostry i przewlekły kaszel ma także znacząco negatywny wpływ na życie codzienne dzieci oraz dorosłych. W tym artykule przedstawiamy ocenę wpływu ambroksolu na szybkość pozbycia się kaszlu i poprawę jakości życia, porównując punkty końcowe z oczekiwaniami pacjentów dotyczącymi środków przeciwkaszlowych stosowanych w samoleczeniu.

Rzeczywiste dane do oceny wpływu kaszlu na jakość życia pacjentów

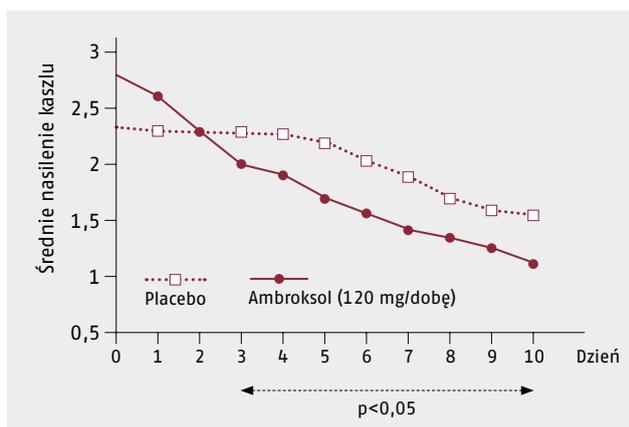
Do prospektywnego badania przekrojowego włączono 101 pacjentów z Anglii o średniej wieku wynoszącej $54,9 \pm 15,2$ roku borykających się z przewlekłym kaszlem [1]. Celem pierwszorzędowym była ocena wpływu przewlekłego kaszlu na pacjenta na podstawie czterech zweryfikowanych metod. Kwestionariusz EuroQoL 5-wymiarowy, 5-poziomowy (EQ-5D-5L) oceniał perspektywę pacjenta dotyczącą mobilności, pielęgnacji własnej, czynności codziennych, bólu/dyskomfortu, niepokoju/depresji. EQ-5D-VAS (Wizualna skala analogowa) to skala punktowa o zakresie 0–100, gdzie pacjenci są proszeni o ogólną ocenę swojego zdrowia. Kwestionariusz Leicester Cough Questionnaire (LCQ) służył do oceny wpływu kaszlu na jakość życia, a skala produktywności pracy i pogorszenia aktywności (ang. Work Productivity and Activity Impairment Scale, WPAI) dotyczyła wpływu na produktywność i aktywność pacjenta. U badanej populacji średni wynik EQ-5D oraz całkowity wynik EQ-5D VAS wynosił 0,7 i 68,3 w porównaniu z wynikiem 0,8 i 81,7 dla ogółu populacji angielskiej w wieku 55–64 lat, zgodnej ze średnią wieku osób objętych badaniem. Uwagę zwraca fakt, że poszczególne pozycje z kwestionariusza LCQ, dla których zgłaszano najwyższą uciążliwość, obejmowały czynniki psychologiczne (zawstydzenie; frustracja; uczucie zmęczenia; przejmowanie się, co sądzą inni) oraz czynniki społeczne (kaszel denerwujący dla partnera, rodziny i znajomych; przerywa rozmowę; przeszkadza w ogólnym cieszeniu się życiem). Jeśli chodzi o sferę fizyczną, częste napady kaszlu, zaburzenia snu i produkcja płwociny były zgłaszane jako

uciążliwe przynajmniej przez pewien czas przez większość respondentów. Skala WPAI pokazała, że odsetek czasu pracy opuszczonego z powodu przewlekłego kaszlu (absencja) uczestników wynosił $4,5\% (\pm 14,5)$, a odsetek pogorszenia samopoczucia podczas pracy doświadczanego z powodu przewlekłego kaszlu uczestników wynosił $27,6\% (\pm 23,6)$. Całkowita utrata produktywności pracy ze względu na przewlekły kaszel wynosiła $30,3\% (\pm 24,5)$. Pacjenci oczekują, że terapia przeciwkaszlowa zapobiegnie pogorszeniu kaszlu (51%), poprawi jakość ich snu (49%) i szybciej złagodzi objawy kaszlu (49%).

Ambroksol skraca czas trwania kaszlu, zmniejsza jego nasilenie i wpływa korzystnie na jakość życia pacjenta

Ambroksol jest zalecany w wytycznych niemieckiego Towarzystwa Pneumonologii i Medycyny Dróg Oddechowych (ang. Society for Pneumology and Respiratory Medicine) dotyczących diagnozowania i leczenia pacjentów dorosłych z kaszlem, do skrócenia ostrego i podostrego kaszlu i zmniejszenia jego intensywności [2].

Przeprowadzono analizę post-hoc niepublikowanych danych, aby ocenić czas potrzebny na wyleczenie przewlekłego kaszlu [3]. Celem pierwszorzędowym tego niepublikowanego badania była ocena, czy zwiększenie dawki ambroksolu do 120 mg/dobę poprawiłoby niezakażone przewlekłe obturacyjne zapalenie oskrzeli. Pacjenci byli leczeni losowo dawką 60 mg ambroksolu na dobę ($N = 14$), 120 mg ambroksolu na dobę ($N = 13$) lub placebo ($N = 14$). Ambroksol w dawce do 120



Rys. 1. Zmienność średniego nasilenia kaszlu oceniana w skali dziennej przy leczeniu ambroksolem (120 mg/dobę) lub placebo [zaadaptowano z 4].

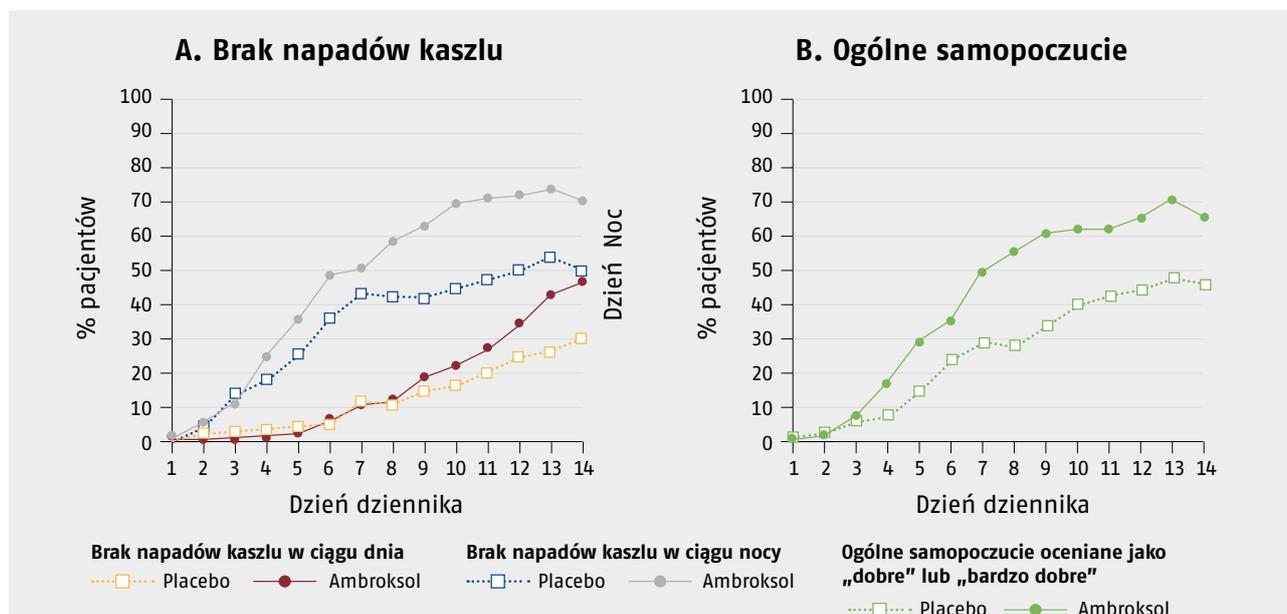
o: brak kaszlu; 3: bardzo ostry kaszel w dzień i w nocy

mg/dobę jest zalecany u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat przy leczeniu ostrych zaburzeń dróg oddechowych oraz w początkowej fazie leczenia stanów przewlekłych do 14 dni. Leczenie trwało od 7 do 22 dni (średnio: 11,6 dnia). Czas wyleczenia był definiowany jako pierwszy raz, gdy wystąpił brak kaszlu i utrzymał się do końca badania. W przypadku kaszlu „dziennego” 21% i 42% pacjentów leczonych ambroksolem, w dawce odpowiednio 60 mg i 120 mg, miało kaszel, który utrzymywał się przez mniej niż 12 dni, natomiast żaden z pacjentów z grupy placebo nie wyzdrowiał przed upływem 12 dni. Pacjenci leczeni ambroksolem w dawce 60 mg i 120 mg mają 8-krotnie (przedział pewności 1,28–50,04) oraz 22-krotnie (3,08–157,34) większą szansę na wyleczenie kaszlu „dziennego” w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,0262$ oraz $0,0021$). Mediana czasu wyzdrowienia była znacznie krótsza w grupie, która otrzymywała większą dawkę ambroksolu w ciągu doby ($p = 0,0014$ w porównaniu z placebo). Efekt jest jeszcze wyraźniejszy w przypadku kaszlu

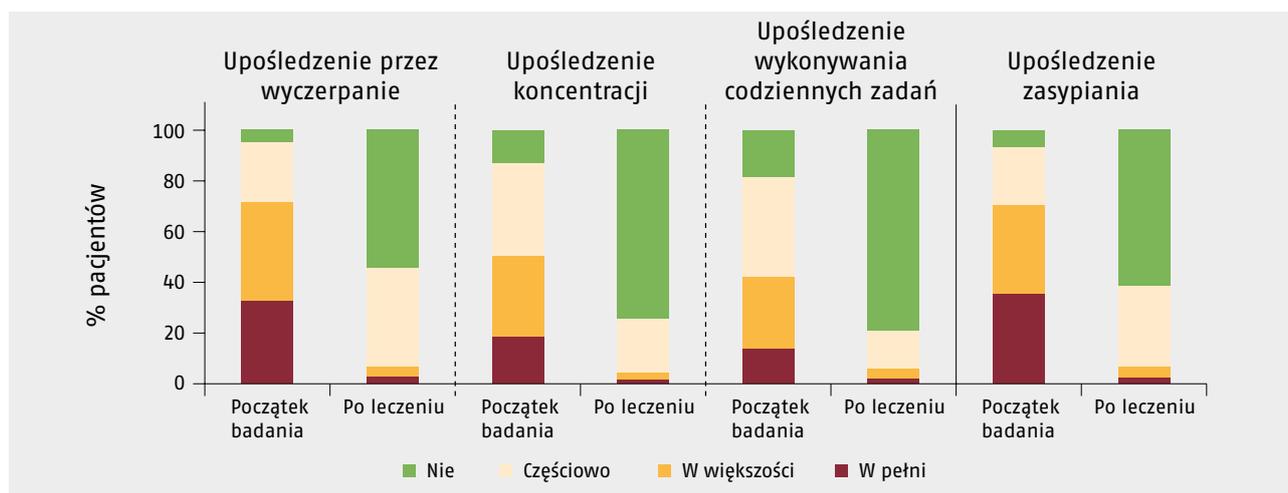
nocnego, gdzie 54% i 58% pacjentów leczonych ambroksolem, w dawce odpowiednio 60 mg i 120 mg, wyzdrowiało z kaszlu przed upływem 12 dni, w porównaniu z 9% w grupie placebo. Pacjenci leczeni ambroksolem w dawce 60 mg i 120 mg mają 12-krotnie (1,58–91,08) oraz 13-krotnie (1,80–101,12) większą szansę na wyleczenie kaszlu „nocnego” w porównaniu z grupą placebo ($p = 0,0163$ oraz $0,0113$). Wyniki wykazały znaczną redukcję mediany czasu wyleczenia kaszlu nocnego o cztery dni w przypadku ambroksolu 60 mg oraz 120 mg w porównaniu z placebo ($p = 0,0303$, $0,0215$). Nie stwierdzono istotnych różnic między ambroksolem 60 mg a 120 mg. Wiadomo, że ambroxol jest aktywny w obu dawkach i nie spodziewano się znacznej różnicy w czasie wyzdrowienia, ponieważ badanie nie zostało zaprojektowane, aby w pierwszej kolejności oceniać ten punkt końcowy, ale ogólną poprawę objawów.

W podwójnie zaślepionym badaniu równoległym 60 pacjentów z ostrą lub obturacyjną chorobą dróg oddechowych było leczonych ambroksolem (120 mg/dobę, $N = 30$) lub placebo ($N = 30$) przez 10 dni. Średnie nasilenie kaszlu zgłaszane przez pacjentów było znacznie zmniejszone po 3 dniach leczenia ambroksolem w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Nasilenie kaszlu stopnia 2 (umiarkowany, utrzymujący się w ciągu dnia, niezakłócony w nocy) zostało osiągnięte po 3 dniach leczenia ambroksolem i po ponad 6 dniach w grupie placebo (Rys. 1) [4].

676 pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli zostało włączonych do wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, badania równoległego [5] i leczonych ambroksolem ($N = 163$), antybiotykiem ($N = 171$), fitofarmaceutykiem ($N = 170$) lub placebo ($N = 172$) przez dwa tygodnie. Pacjenci otrzymywali 90 mg ambroksolu na dobę przez pierwsze 3 dni i 60 mg przez kolejne 11 dni. Odsetek odpowiedzi na leczenie oceniany przez lekarzy był istotnie wyższy w grupie ambroksolu (89,6%;



Rys. 2. (A) Procent pacjentów bez napadów kaszlu w ciągu nocy i w ciągu dnia, (B) procent pacjentów uzyskujących w ocenie ogólnego samopoczucia w trakcie leczenia wynik co najmniej „dobry” [zaadaptowano z 5].



Rys. 3. Upośledzenie zasypiania i zdolności do wykonywania codziennych czynności przed leczeniem i po leczeniu ambroksolem (wszystkie preparaty). Dane to % uczestników w danej kategorii [zaadaptowano z 6].

95% CI 83,8–93,8) w porównaniu z grupą placebo (77,3%; 95% CI 70,3–83,4; $p < 0,05$) po 7 ± 2 dniach. 50% pacjentów doświadczyło braku kaszlu w ciągu dnia po 14 dniach leczenia ambroksolem. Takiego poziomu wyzdrowienia z kaszlu nigdy nie udało się uzyskać w grupie placebo. 40% pacjentów doświadczyło braku kaszlu w nocy po 5 dniach leczenia ambroksolem i po prawie 7 dniach leczenia placebo. 50% pacjentów doświadczyło braku kaszlu w nocy po 7 dniach leczenia ambroksolem i po 12 dniach leczenia placebo (Rys. 2A). Każda poprawa w zakresie nocnego kaszlu odpowiada poprawie jakości snu. Badanie wykazało także poprawę jakości życia w związku z chorobą. 40% pacjentów doświadczyło dobrego lub bardzo dobrego samopoczucia po 6 do 7 dniach leczenia ambroksolem, podczas gdy grupa placebo nie osiągnęła porównywalnego wyniku w okresie leczenia krótszym niż 10 dni (Rys. 2B).

965 pacjentów z ostrymi infekcjami dróg oddechowych leczonych ambroksolem (kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, syrop dla dorosłych, syrop pediatryczny lub miękkie pastylki) zostało włączonych do ankiety farmaceutycznej [6]. 60,2% pacjentów rozpoczęło leczenie w ciągu pierwszych 2 dni kaszlu, a średni czas trwania leczenia wynosił 4,3 dnia ($\pm 0,9$ dnia). Leczenie dowolnym z 4 preparatów poprawiło nie tylko objaw kaszlu, lecz także ogólny wpływ na jakość życia. Procent pacjentów doświadczających trudności w zasypianiu spadł z 70% na początku badania do mniej niż 20% po leczeniu. Procent pacjentów nie doświadczających wyczerpania, upośledzenia koncentracji oraz upośledzenia możliwości wykonywania codziennych czynności zwiększył się odpowiednio z około 3%, 15% i 20% na początku badania do 55%, 75% i 80% po leczeniu ambroksolem (Rys. 3).

Pacjenci z przewlekłym zapaleniem oskrzeli zostali włączeni do podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo, wielośrodkowego badania i zostali poddani leczeniu ambroksolem (75 mg/dobę, $N = 86$) lub placebo ($N = 87$) przez 24 miesiące [7]. Indywidualne i ekonomiczne znaczenie

leczenia znalazło odzwierciedlenie w 32% zmniejszeniu ogólnej liczby dni niezdolności do pracy z powodu przewlekłego zapalenia oskrzeli w porównaniu z placebo (placebo: 1789 dni w porównaniu z 1216 dniami; $p < 0,01$). W odniesieniu do jednego miesiąca oznaczało to średnio 74,5 straconego dnia roboczego u 87 pacjentów z grupy placebo w porównaniu z 50,6 dnia u 86 pacjentów leczonych ambroksolem ($p < 0,01$).

Wniosek

Najnowsze dane podkreślają wpływ kaszlu na jakość życia pacjentów i ilustrują obecne oczekiwania pacjentów dotyczące korzyści z leczenia. Mając na uwadze te potrzeby, przeprowadzono ocenę dostępnych badań dotyczących dobrze znanego środka mukoaktywnego – ambroksolu. Podsumowując, badania wykazały, że ambroksol skraca czas utrzymywania się kaszlu o kilka dni w porównaniu z placebo, zmniejsza nasilenie kaszlu i poprawia jakość życia, w szczególności w zakresie poprawy jakości snu skutkującej lepszą zdolnością do wykonywania codziennych czynności kolejnego dnia. Należy podkreślić, że mimo iż istniejące dane dostarczają cennych informacji, potrzebne są dalsze badania pozwalające w pełni zbadać potencjalne korzyści ambroksolu.

Podsumowanie

Wyniki i spostrzeżenia zgłaszane przez pacjentów wykazały uciążliwość kaszlu w ich codziennym życiu i znaczenie znalezienia skutecznych metod leczenia. Ambroksol, dobrze znany w samoleczeniu ostrego i podostrego kaszlu, odpowiada na potrzeby pacjentów poprzez skrócenie czasu trwania kaszlu, zmniejszenie jego nasilenia, zmniejszenie produkcji śluzu, poprawę jakości snu oraz przywrócenie zdolności do pracy i wykonywania codziennych zadań.

Literatura

1. McGarvey LP, et al. A real world study of cough burden and quality of life of UK patients who have undergone evaluation for chronic cough. *Current Medical Research and Opinion*. 2023;39(12):1717–28. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2284371>.
2. Kardos P, et al. S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten (2019). AWMF-Register-Nr.: 020-003.
3. Curti PC, Zavattini G. A post hoc analysis on cough symptom of Study U84-0429: Ambroxol (Mucosolvan) in patients with chronic bronchitis (unpublished on file data, 1982).
4. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. *Clinical trial in 120 patients at two different doses*. *Respiration*. 1987;51(Suppl 1):37–41.
5. Matthys H, et al. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):700–11.
6. Kardos P, et al. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):40.
7. Cegla UH. 2-year-long treatment with ambroxol (Mucosolvan®) sustained-release capsules in patients with chronic bronchitis. Results of a double-blind study on 180 patients. *Prax Klin Pneumol*. 1988;42:715–21.

Konflikt interesów: H. Graeter, L. Jagwanth, A. Tardy są zatrudnione w firmie Sanofi.

Oświadczenie: Artykuł medyczny i publikacja finansowane przez firmę Sanofi.

Podziękowania: Autor dziękuje Beatrice Bois de Fer (kierowniczce ds. statystyki medycznej, Sanofi, Neuilly-sur Seine, Francja) za jej wkład w analizę statystyczną niepublikowanych danych, dr Pauli Fontanilli (kierowniczce ds. komunikacji naukowej, Sanofi, Neuilly-sur Seine, Francja) za recenzję naukowej treści manuskryptu oraz A.P., niezależnemu pisarzowi medycznemu, za zapewnienie wsparcia w pisaniu artykułu medycznego.

Informacje dotyczące manuskryptu

Złożono: 16.07.2024

Złożono: 23.09.2024

Opublikowano dnia: 27.10.2024