

Доказательная клиническая эффективность препаратов амброксола

Е.А. Ситникова, магистр химии, заместитель директора научно производственного отдела готовых лекарственных средств ЗАО «ЭКОлаб»

Е.П. Рогожникова, директор научно производственного отдела готовых лекарственных средств ЗАО «ЭКОлаб»

С.Г. Марданлы, д.м.н., профессор кафедры фармакологии и фармацевтических дисциплин ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет»

О.А. Трушина, менеджер отдела маркетинга ЗАО «ЭКОлаб»

В статье приведены данные проспективного сравнительного, открытого, рандомизированного, перекрестного исследования биоэквивалентности препарата «Амброксол», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия в сравнении с препаратом «Амброгексал», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства «Салютас Фарма ГмбХ», Германия. Концентрацию амброксола в сыворотке крови испытуемых после однократного перорального приема 10 мл сиропа определяли методом жидкостной хроматографии с УФ-детектором. Согласно исследованиям препараты признаны биоэквивалентными.

Ключевые слова: биоэквивалентность, амброксол, ВЭЖХ.

Evidence-based clinical efficacy of Ambroxol drugs

E. A. Sitnikova^{1*}, S. G. Mardanly², E. P. Rogozhnikova^{1,2}

¹ - CJSC «Ecolab», 142530, Moscow region, Elektrogorsk city

² - State University of Humanities and Technology, Moscow region

The article presents the results of a prospective comparative, open, randomized, cross-examination of bioequivalence of drugs «Ambroxol» syrup 15 mg/5 ml, produced by «Ecolab», Russia in comparison with the referent «Ambrohexal» syrup 15 mg/5 ml, produced by «Salutas Pharma GmbH», Germany. In volunteers plasma concentrations after a single oral administration of 10 ml of syrup were determined by HPLC with UV detector. According to the test results, it was found that the drugs are bioequivalent.

Key words: bioequivalence, ambroxol, HPLC.

Введение

Вероятность заболеть ОРВИ зимой увеличивается во много раз, этому способствует большая скученность людей в транспорте, общественных местах, особенно школах, детских садах. В числе возбудителей ОРВИ отмечено свыше 200 вирусных агентов, которые проникают в организм через дыхательные пути, размножаются в клетках слизистой оболочки, вызывая при этом основные проявления болезни – синдром поражения верхних отделов респираторного тракта [1]. Признаки респираторных инфекций хорошо известны – это неременный подъем температуры тела, боль в горле, насморк и кашель. По данным ВОЗ на долю ОРВИ, включая грипп, приходится около 90% случаев всех инфекционных заболеваний [2].

При кашле, а именно для улучшения откашливания мокроты, необходимо назначение муколитических препаратов [3], например амброксола, который хорошо зарекомендовал себя в педиатрической практике, за счет способности эффективно разжижать мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Для детей амброксол может применяться как в случае возникновения острых респираторных заболеваний, так и при хронических заболеваниях бронхолегочной системы, сопровождающихся продуктивным кашлем с отхождением густой вязкой мокроты. При выборе лекарственной формы важно обращать внимание, чтобы он не содержал сахара и красителей. Например, этим требованиям отвечает сироп Амброксол ЭКОлаб

с банановым вкусом, он может применяться как у детей с 3-летнего возраста, так и у взрослых.

Амброксол представляет собой активный метаболит бромгексина, синтетического производного алкалоида вазицина. Амброксол превосходит бромгексин по скорости наступления эффекта и клинической эффективности [4].

Препарат обладает муколитическим действием (амброксол потенцирует активность ферментов, способствующих разжижению бронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот), мукокинетическим действием (активизирует движение ресничек мерцательного эпителия, оказывая секретомоторное действие и восстанавливая мукоцилиарный транспорт), мукорегуляторное действие (нормализует функции измененных серозных и мукозных желез слизистой оболочки бронхов, уменьшает количество кист слизистой оболочки ДП и активизирует продукцию серозного компонента).

Литературные данные об опыте клинических исследований препаратов Амброксола

В двойном слепом плацебо контролируемом параллельном исследовании была доказана способность амброксола снижать гиперреактивность бронхов, а в другом исследовании под его влиянием удалось продемонстрировать статистически достоверное улучшение показателей функций внешнего дыхания и уменьшение гипоксемии у больных с бронхообструкцией [5].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании амброксола установлено, что его применение в течение 2-х недель приводит к значительному уменьшению одышки в покое и частоты обострений хронического бронхита. Снижение вязкости мокроты, облегчение выдоха и кашля сохранялось в основной группе пациентов на протяжении всего периода лечения (8 недель) [5].

Российские специалисты, изучавшие эффективность амброксола у амбулаторных больных с ХОБЛ, пришли к заключению, что муколитические свойства препарата максимально реализуются при дис- и гиперкрии, т. е. у больных с хроническим бронхитом [5].

Безопасность амброксола позволяет использовать его в неонатологии и у беременных (II и III триместры). Это имеет практическое значение, так как у детей первых недель жизни, особенно недоношенных, нередко снижен синтез сурфактанта. Амброксол применяется не только при лечении патологии новорожденных, обусловленной дефицитом сурфактанта, но и в качестве средства пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома, являющегося главной причиной заболеваемости и смертности детей с пониженной массой тела [5].

Собственные клинические исследования ЗАО «ЭКОлаб»

Материалы и методы

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов амброксола «Амброксол», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия в сравнении с препаратом «Амброгексал», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства «Салютас Фарма ГмБХ», Германия. Исследование проводилось по открытой, рандомизированной, перекрестной схеме. В исследовании принимало участие 18 добровольцев, в возрасте 18–45 лет, с росто-весовыми показателями в пределах нормы. Отбор проб крови осуществляется из кубитального катетера. Через 5–10 минут после установки катетера, натощак, до применения препарата отбиралась исходная проба крови. Доброволец принимал внутрь 10 мл сиропа одного из препаратов. В дальнейшем отбор проб крови проводится через 20, 40 минут и 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 часов после приема препарата. Прием пищи состоялся спустя 4 часа после приема препарата. Повторное исследование проводилось через 14 дней по идентичной схеме. Кровь в количестве 5 мл отбирали в гепаринизированные пробирки.

Определение концентрации амброксола в сыворотке крови проводили методом ВЭЖХ с УФ-детектором. Расчет полученных значений концентраций препарата производили по методу абсолютной калибровки. К 0,5 мл сыворотки крови прибавляли 0,5 мл буферного раствора с рН 10,0 и 4 мл диэтилового эфира, 10 минут интенсивно встряхивали, центрифугировали в течении 10 мин при 4500 об/мин. Затем эфирный слой переносили на vortex, 10 минут центрифугировали при 4500 об/мин и аликвоту 50 мкл (нижнего слоя) вводили в хроматограф.

Разделение проводили на колонке Zorbax SB-C18, 150*4,6, 5 мкм, при комнатной температуре в качестве

подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и 0,01 М KH_2PO_4 в соотношении 25:75. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование осуществлялось при длине волны 242 нм.

Статистическая проверка биоэквивалентности заключалась в сравнении средних значений параметров, выбранных в качестве показателей биоэквивалентности.

Использованная процедура оценки биоэквивалентности заключалась в расчете 90% доверительных интервалов для отношений AUC_{0-t} , C_{max} и $C_{\text{max}}/\text{AUC}_{0-t}$ препарата «Амброксол», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия к аналогичным значениям для препарата сравнения и сравнении этих интервалов с интервалами, попадание в которые свидетельствует об эквивалентности рассматриваемых фармакокинетических параметров.

Исследуемые препараты признаются биоэквивалентными в случае, если рассчитанные 90% доверительные интервалы для оценки средней величины отношения значений исследуемого препарата к препарату сравнения находятся в вышеуказанных пределах 80–125% [6,7].

Результаты исследований

Значения концентраций амброксола в сыворотке крови добровольцев принимавших исследуемые препараты не различались. Характер фармакокинетических кривых, полученных после приема исследуемых препаратов, в целом, сходен, причем индивидуальная вариабельности концентрации амброксола в обоих случаях примерно одинакова (Рис. 1). Различия в уровнях амброксола, после приема изученных препаратов, не носят систематического характера.

Значения параметров фармакокинетики, характеризующих индивидуальные кривые «концентрация амброксола – время», после приема испытуемого препарат и препарата сравнения статистически достоверно не различались.

Относительная скорость всасывания амброксола (относительная биодоступность) после приема препарата «Амброксол», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия и величин отношения максимальных концентраций амброксола после приема испытуемого препарат и препарата сравнения незначительно отличались от единицы. Средние значения отношения $C_{\text{max}}/\text{AUC}_0$ оказались сопоставимы, дисперсный анализ значений AUC_{0-t} , C_{max} , $C_{\text{max}}/\text{AUC}_0$ -проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимого вклада различий между препаратами в наблюдаемую вариабельность. Оценка биоэквивалентности по этим параметрам по критерию Schuirmann, а позволяет сделать вывод о биоэквивалентности изученных препаратов, как по полноте, так и по скорости всасываемости.

Таким образом изучаемые препараты оказались биоэквивалентными.

Доверительный интервал для отношения логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} амброксола составил 97.43–103.36% (среднее значение 103.36%). Для логарифмически преобразованных значений C_{max} и $C_{\text{max}}/\text{AUC}_{0-t}$ амброксола доверительные интервалы отношений составили 87.11–108.65%

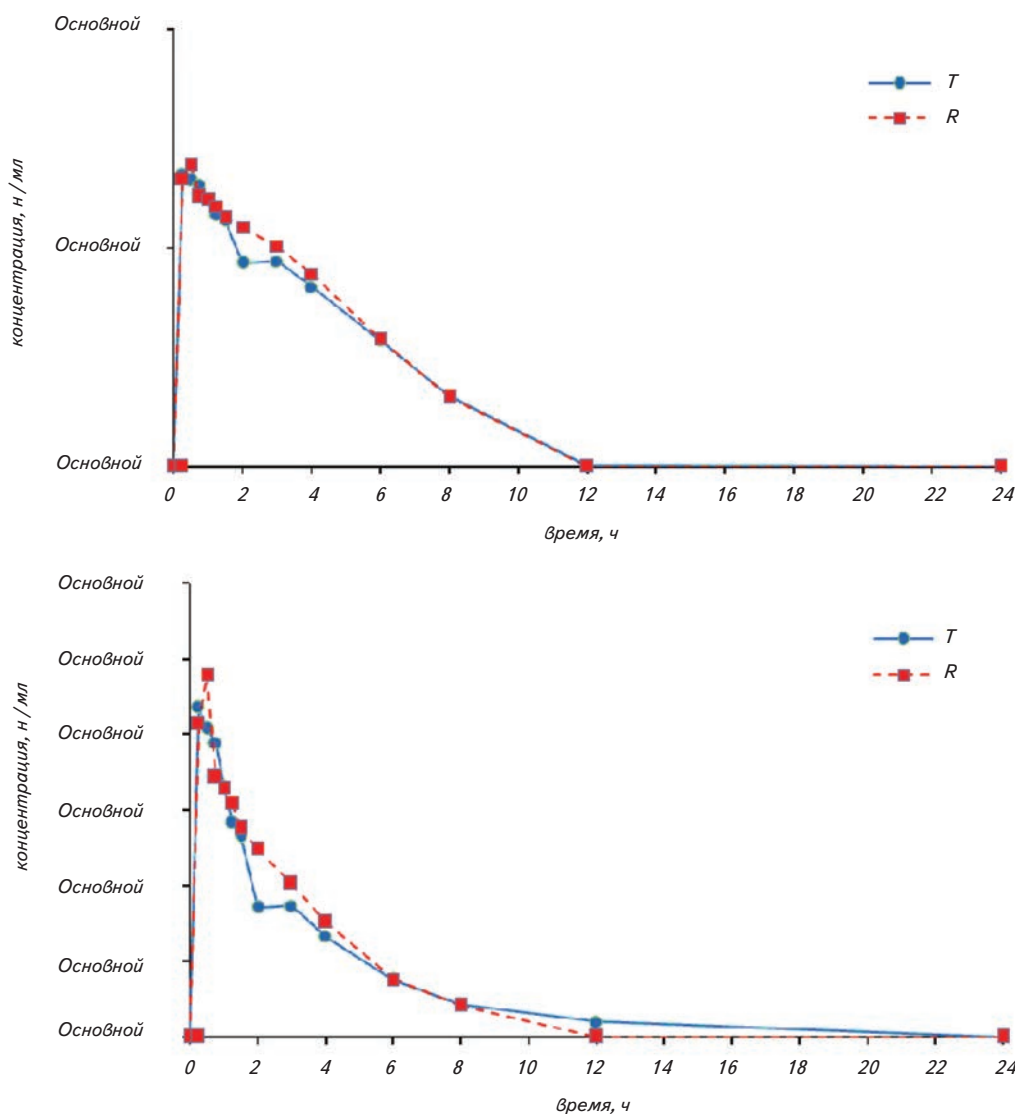


Рис. 1. График зависимости «концентрация-время» после приема исследуемого препарата Амброксол®, сироп 15 мг / 5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия (Т) и препарата «АмброГексал», сироп 15 мг / 5 мл, МНН Амброксол, производства «Салютас Фарма ГмбХ», Германия (R) (А – на линейной шкале; Б – на логарифмической шкале)

(среднее значение 97.24%) и 84.45–104.92% (среднее значение 94.18%) соответственно.

Полученные доверительные интервалы для отношения средних значений фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t} лежат в пределах, установленных МУ «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» и «Руководстве по экспертизе лекарственных средств» (Том 1, 2013 г.), что говорит о том, что исследуемые препараты биоэквивалентны.

Данные фармаконадзора

Гарантия качества и безопасности лекарственных препаратов, предоставление полной и объективной информации о них врачам и пациентам, минимизация возможных рисков при фармакотерапии является приоритетной задачей ЗАО «ЭКОлаб» [8]. Именно поэтому необходимо проводить мониторинг

не только эффективности, но и безопасности лекарственного препарата.

По результатам описанного клинического исследования, не зафиксировано развитие нежелательных/несерьезных нежелательных явлений у добровольцев после однократного приема препаратов Амброксол®, сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия в сравнении с препаратом «АмброГексал», сироп 15 мг/5 мл, МНН Амброксол, производства «Салютас Фарма ГмбХ», Германия. Как исследуемый препарат, так и препарат сравнения, содержащие в качестве активного вещества амброксол и применявшиеся однократно внутрь в дозе 30 мг (10 мл) среди здоровых добровольцев мужского и женского пола, продемонстрировали удовлетворительный профиль безопасности, каких-либо различий в профиле безопасности препаратов обнаружено не было.

Литература

1. Маянский А.Н. Микробиология для врачей. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 1999.
2. Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. Лечащий врач. 2008. №8. с.58-62.
3. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему. Педиатрия. 2007. №1. с.33-37
4. Клячкина И. Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей. Справочник поликлинического врача. 2010. №10. с. 15-19.
5. Шаповал О.Н. Синтетические муколитики в лечении заболеваний органов дыхания. Провизор.2005. № 2.
6. Методические указания «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» Москва, 2008 г.
7. Руководством по экспертизе лекарственных средств. Том 1, 2013 г.
8. Ситникова Е.А., Марданлы С.Г., Рогожникова Е.П. Система фармаконадзора на реальном предприятии. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 2 (23). С. 170-172.