



## Řešení každodenních potíží s kašlem: Úloha ambroxolu při rekonvalescenci a zajišťování kvality života pacientů

Heidemarie Graeter, Lara Jagwanth a Anne-Laure Tardy

Ambroxol je mukoaktivní látka, která se široce používá k léčbě akutních a chronických respiračních onemocnění spojených s tvorbou a přenosem hlenu. Novější údaje prokázaly, že akutní a chronický kašel má také významný negativní dopad na každodenní život dospělých a dětí. Tento článek hodnotí vliv ambroxolu na rychlost uzdravení z kašle a kvalitu života, a to v souvislosti s očekáváním pacientů ohledně prostředků pro vlastní léčbu kašle.

### Údaje z reálného světa pro hodnocení dopadu kašle na kvalitu života pacientů

Do prospektivní průřezové studie bylo zařazeno 101 anglických pacientů s průměrným věkem  $54,9 \pm 15,2$  let a chronickým kašlem [1]. Primárním cílem bylo posoudit vliv chronického kašle na výsledky hlášené pacientem pomocí čtyř validovaných metod. Pětiúrovňový dotazník EuroQoL (EQ-5D-5L) hodnotil pohled pacienta na mobilitu, vlastní péči, obvyklé činnosti, bolest/nepohodlí a úzkost/depresi. EQ-5D-VAS (vizuální analogová škála) je stupnice 0–100, na které mají pacienti označit svůj celkový zdravotní stav. Dotazník Leicester Cough Questionnaire (LCQ) hodnotil dopad kašle na kvalitu života, zatímco škála Work Productivity and Activity Impairment Scale (WPAI) se zabývala výsledky souvisejícími s produktivitou a aktivitou pacienta. Ve studované populaci bylo celkové skóre EQ-5D a průměrné skóre EQ-5D-VAS 0,7 a 68,3, zatímco v obecné populaci Spojeného království ve věku 55–64 let bylo skóre 0,8 a 81,7, což odpovídá průměrnému věku v této studii. Mezi jednotlivé položky LCQ s nejvyšším uváděným dopadem patřily psychologické faktory (rozpaky, frustrace, rozmrzelost, obavy z toho, co si myslí ostatní) a sociální faktory (obtěžování partnera, rodiny a přátel, přerušování rozhovorů, narušení celkové radosti ze života). Pokud jde o fyzickou oblast, většina respondentů uvedla, že časté záchvaty kašle, poruchy spánku a tvorba hlenu byly alespoň po určitou dobu obtěžující. WPAI odhalila, že procento zameškané pracovní doby z důvodu chronického kašle účastníků (absenteeismus) činilo 4,5% ( $\pm 14,5$ ) a procento zhoršení pracovní schopnosti (presenteeismus) z důvodu chronického kašle účastníků činilo 27,6% ( $\pm 23,6$ ). Celkové snížení pracovní produktivity v

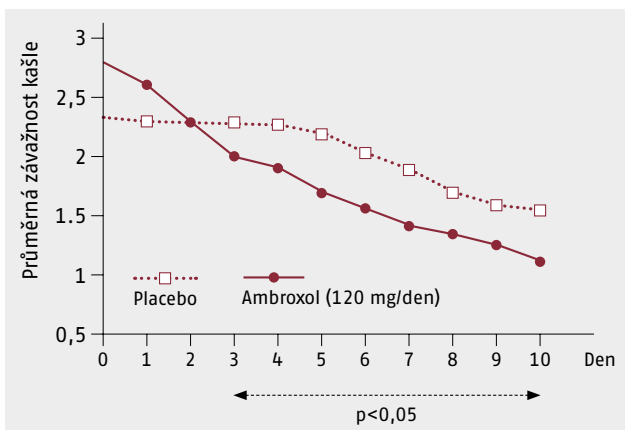
důsledku chronického kašle činilo 30,3% ( $\pm 24,5$ ). Pacienti od léčby kašle očekávají, že zabrání zhoršování kašle (51%),lepší kvalitu spánku (49%) a rychleji zmírní příznaky kašle (49%).

### Ambroxol zkracuje dobu trvání kašle, zlepšuje jeho stupeň závažnosti a podporuje kvalitu života pacientů

Ambroxol je doporučován v pokynech společnosti German Society for Pneumology and Respiratory Medicine pro diagnózu a léčbu dospělých pacientů s kašlem za účelem zkrácení doby trvání akutního a subakutního kašle a snížení jeho intenzity [2].

Za účelem vyhodnocení doby do vyléčení z chronického kašle byla provedena post-hoc analýza nepublikovaných údajů [3]. Primárním cílem nepublikované studie bylo posoudit, zda zvýšení dávky ambroxolu na 120 mg/denlepší stav pacienta s neinfekční chronickou obstrukční bronchitidou. Pacienti byli náhodně léčeni 60 mg/den ambroxolu (N = 14), 120 mg/den ambroxolu (N = 13), nebo placebem (N = 14). Ambroxol v dávce až 120 mg/den se doporučuje k léčbě akutních onemocnění dýchacích cest u dospělých a dětí starších 12 let a k počáteční léčbě chronických stavů do 14 dnů. Léčba trvala od 7 do 22 dnů (průměrně 11,6 dne).

Doba vyléčení byla definována jako okamžik úplného vymizení kašle, přičemž absence kašle přetrvává až do konce studie. Pokud jde o kašel „během dne“, 21% a 42% pacientů léčených ambroxolem v dávce 60 mg a 120 mg mělo kašel trvající méně než 12 dní, zatímco ve skupině s placebem se žádný z pacientů nevyléčil dříve než za 12 dní. U pacientů



Obr. 1. Změny průměrné závažnosti kašle hodnocené na denní bázi při léčbě ambroxolem (120 mg/den) nebo placebem [převzato z bodu 4].

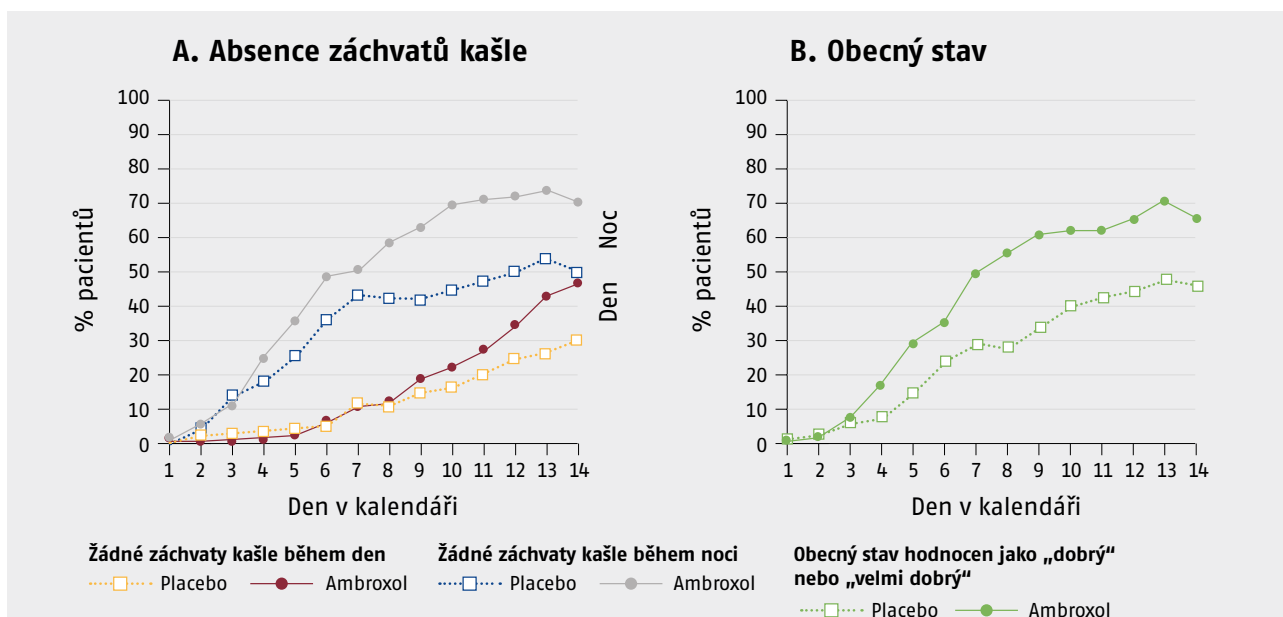
o: žádný kašel; 3: velmi závažný kašel, ve dne i v noci

léčených ambroxolem v dávkách 60 mg a 120 mg je ve srovnání s placebem 8krát (interval spolehlivosti 1,28–50,04) a 22krát (3,08–157,34) vyšší pravděpodobnost, že se zotaví z kašle „během dne“ ( $p = 0,0262$  a  $0,0021$ ). Medián doby do vyléčení byl ve skupině s vyšší dávkou ambroxolu za den významně kratší ( $p = 0,0014$  oproti placebu). Účinek je výraznější u nočního kašle, kdy se do 12 dnů vyléčilo 54% a 58% pacientů léčených ambroxolem v dávkách 60 mg a 120 mg ve srovnání s 9% ve skupině s placebem. U pacientů léčených ambroxolem v dávkách 60 mg a 120 mg je ve srovnání se skupinou s placebem 12krát (1,58–91,08) a 13krát (1,80–101,12) vyšší pravděpodobnost zotavení z kašle „během noci“ ( $p = 0,0163$  a  $0,0113$ ). Výsledky prokázaly významné zkrácení mediánu doby zotavení z kašle v noci o čtyři dny u ambroxolu v dávkách 60 mg a 120 mg ve srovnání s placebem ( $p = 0,0303$ ,  $0,0215$ ). Mezi ambroxolem v dávce 60 mg a 120 mg nebyly zjištěny žádné významné rozdíly. Je známo, že ambroxol je účinný v obou dávkách, a neočekával se zásadní

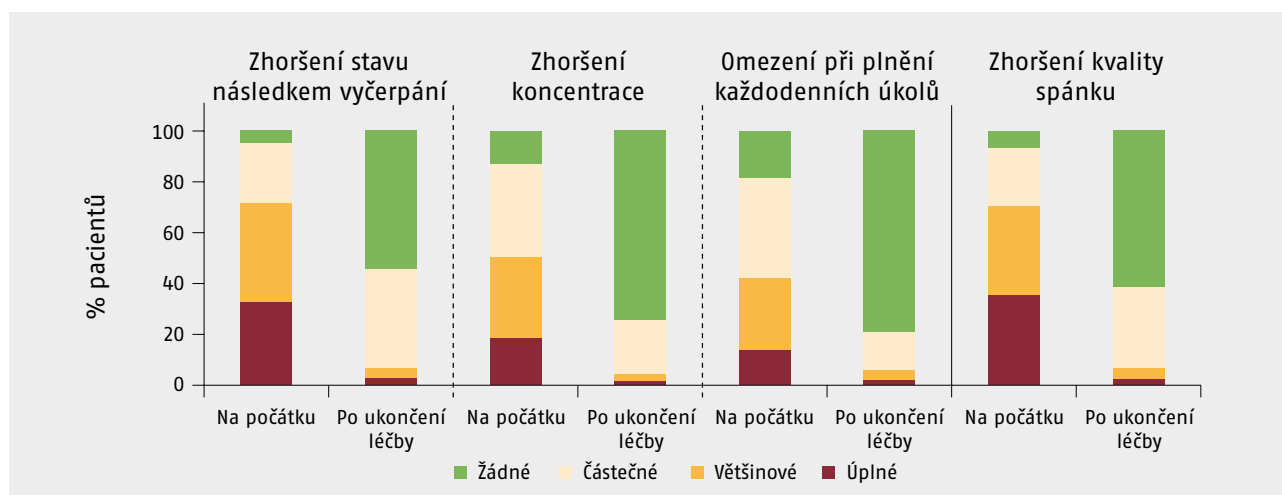
rozdíl v době vyléčení, neboť studie nebyla primárně určena k hodnocení tohoto cílového parametru, ale celkového zlepšení příznaků.

Ve dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami bylo 60 pacientů s akutním nebo obstrukčním onemocněním dýchacích cest léčeno ambroxolem (120 mg/den,  $N = 30$ ) nebo placebem ( $N = 30$ ) po dobu 10 dnů. Průměrná intenzita kašle udávaná samotnými pacienty se významně snížila po třech dnech léčby ambroxolem ve srovnání s placebem ( $p < 0,05$ ). Stupeň závažnosti kašle 2 (středně silný, přetrvávající ve dne a nepřetržitý v noci) byl dosažen po třech dnech léčby ambroxolem a po více než šesti dnech ve skupině s placebem (obr. 1) [4].

Do multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami [5] bylo zařazeno 676 pacientů s akutní bronchitidou, kterým byl po dobu dvou týdnů podáván ambroxol ( $N = 163$ ), antibiotikum ( $N = 171$ ), fytofarmakum ( $N = 170$ ), nebo placebo ( $N = 172$ ). Pacientům bylo podáváno 90 mg ambroxolu denně po dobu prvních tří dnů a 60 mg po dobu dalších 11 dnů. Míra odezvy na léčbu hodnocená lékaři byla po  $7 \pm 2$  dnech významně vyšší ve skupině s ambroxolem (89,6%; 95% CI 83,8–93,8) ve srovnání se skupinou s placebem (77,3%; 95% CI 70,3–83,4;  $p < 0,05$ ). U 50 % pacientů došlo po 14 dnech léčby ambroxolem k vymizení kašle během dne. Ve skupině s placebem nebylo nikdy dosaženo takového stupně vyléčení kašle. U 40% pacientů došlo k vymizení nočního kašle po pěti dnech léčby ambroxolem a po téměř sedmi dnech léčby placebem. U 50% pacientů došlo k vymizení nočního kašle po sedmi dnech léčby ambroxolem a po 12 dnech léčby placebem (obr. 2A). Zmírnění nočního kašle odpovídá zlepšení kvality spánku. Studie rovněž prokázala zlepšení kvality života v souvislosti s onemocněním. Po šesti až sedmi dnech léčby ambroxolem se 40% pacientů cítilo dobře nebo velmi dobře, zatímco u



Obr. 2. (A) Procento pacientů bez záchvatů kašle během noci a během dne, (B) procento pacientů, kteří během léčby hodnotili celkový stav alespoň jako „dobrý“ [převzato z bodu 5].



Obr. 3. Zhoršení kvality spánku a schopnosti vykonávat každodenní úkoly před a po léčbě ambroxolem (všechny přípravky). Údaje představují % účastníků v dané kategorii [převzato z bodu 6].

skupiny s placebem nebylo dosaženo srovnatelného výsledku dříve než po deseti dnech léčby (obr. 2B).

Do průzkumu v lékárnách bylo zařazeno 965 subjektů s akutními infekcemi dýchacích cest léčených ambroxolem (tobolky s prodlouženým uvolňováním, sirup pro dospělé, sirup pro děti, nebo měkké pastilky) [6]. 60,2% pacientů zahájilo léčbu během prvních dvou dnů trvání kašle a průměrná délka léčby byla 4,3 dne ( $\pm 0,9$  dne). Léčba kterýmkoli ze čtyř přípravků nejen zmírnila příznaky kašle, ale rovněž zmenšila celkový dopad onemocnění na kvalitu života. Procento pacientů, kteří pocítovali úplné a převážné zhoršení kvality spánku, se snížilo ze 70% na začátku léčby na méně než 20% po léčbě. Procento pacientů, kteří nepocítovali žádné vyčerpání, žádné zhoršení koncentrace a žádná omezení při plnění každodenních úkolů, se zvýšilo z přibližně 3%, 15% a 20% na začátku léčby na 55%, 75% a 80% po léčbě ambroxolem (obr. 3).

Pacienti s chronickou bronchitidou byli zařazeni do dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické studie a byli léčeni ambroxolem (75 mg/den, N = 86) nebo placebem (N = 87) po dobu 24 měsíců [7]. Význam léčby v osobní a ekonomické oblasti se projevil snížením celkového počtu dnů pracovní neschopnosti z důvodu chronické bronchitidy o 32% ve srovnání s placebem (placebo: 1 789 dnů, verum 1 216 dnů;  $p < 0,01$ ). Ve vztahu k jednomu měsíci to znamenalo průměrně 74,5 ztraceného pracovního dne u 87 pacientů ze skupiny s placebem ve srovnání s 50,6 dne u 86 pacientů léčených ambroxolem ( $p < 0,01$ ).

## Závěr

Nejnovější údaje poukazují na dopady kašle na kvalitu života pacientů a ilustrují současná očekávání pacientů ohledně přínosu léčby. S ohledem na tyto potřeby byly přezkoumány stávající údaje o známé mukoaktivní látce ambroxolu. V celkovém součtu studie prokázaly, že ambroxol zkracuje dobu trvání kašle o několik dní ve srovnání s placebem, snižuje závažnost kašle a zlepšuje kvalitu života, zejména v souvislosti

s kvalitou spánku, což vede k lepší schopnosti vykonávat následující den každodenní úkoly. Je důležité poznamenat, že ačkoli stávající údaje poskytují cenné poznatky, k úplnému prozkoumání potenciálních přínosů ambroxolu jsou zapotřebí další robustní studie.

## Shrnutí

Výsledky a postřehy hlášené pacienty poukazují na dopady kašle na jejich každodenní život a na důležitost účinné léčby. Ambroxol, dobře známý jako prostředek k vlastní léčbě akutního a subakutního kašle, řeší potřeby pacientů tím, že zkracuje dobu trvání kašle, snižuje jeho intenzitu, snižuje produkci hlenu, zlepšuje kvalitu spánku a navrácí schopnost pracovat a vykonávat každodenní úkoly.

## Literatura

- 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>.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Střet zájmů: H. Graeter, L. Jagwanth, A. Tardy jsou zaměstnanci společnosti Sanofi.

Zveřejnění údajů: Lékařské články a publikace financované společností Sanofi.

Poděkování: Poděkování patří Beatrice Bois de Fer (vedoucí lékařské statistiky, Sanofi, Neuilly-sur-Seine, Francie) za její příspěvek ke statistické analýze nepublikovaných údajů, Paule Fontanilla, PhD (vedoucí vědecké komunikace, Sanofi, Neuilly-sur-Seine, Francie), za přezkoumání vědeckého obsahu rukopisu a A. P., nezávislému lékařskému autoru, za poskytnutí podpory při psaní lékařských textů.

### Informace týkající se rukopisu

Odevzdáno: 16.07.2024

Přijato: 23.09.2024

Zveřejněno dne: 16.10.2024