

# Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом

А.А. Зайцев<sup>1,2</sup>, И.В. Лешенко<sup>3-5</sup>, Н.А. Эсаулова<sup>3,5</sup>, И.А. Викторова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>5</sup>ООО «Медицинское объединение „Новая больница“», Екатеринбург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, раствор для приема внутрь, в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант, сироп (комбинация бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола), в терапии продуктивного кашля (ПК) у взрослых пациентов с острым бронхитом (ОБ).

**Материалы и методы.** В открытое рандомизированное исследование III фазы включены пациенты с ОБ, имеющие ПК с затруднением отхождения мокроты. Все 244 пациента рандомизированы в соотношении 1:1 и получали по 10 мл исследуемого препарата или препарата сравнения 3 раза в день в течение 2 нед. Через 7 и 14 дней лечения врач оценивал субъективные жалобы и эффективность терапии. Первичной конечной точкой являлась доля пациентов с высокой и очень высокой эффективностью.

**Результаты.** Первичной конечной точки достигли 70 (0,5738) пациентов в группе исследуемого препарата и 54 (0,4426) в группе препарата сравнения ( $p=0,04$ ). Межгрупповая разница долей составила 0,1311 [95% доверительный интервал 0,0057; 0,2566]. Нижняя граница 95% доверительного интервала была выше нуля, что подтверждает превосходство терапии исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант. Доля пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным разрешением всех симптомов согласно «Модифицированному опроснику по облегчению кашля и отхождению мокроты» через 7 и 14 дней была выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения. Группы терапии не различались статистически значимо по частоте нежелательных явлений.

**Заключение.** Эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ превосходит эффективность препарата Аскорил экспекторант. Профили безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения были сопоставимыми.

**Ключевые слова:** острый бронхит, клиническое исследование, левосальбутамол, сальбутамол, амброксол, бромгексин, гвайфенезин

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Лешенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. Терапевтический архив. 2023;95(3):236–242. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202099

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

Острый бронхит (ОБ) – острое/подострое воспаление нижних отделов дыхательных путей, основным клиническим симптомом которого является продуктивный, реже

непродуктивный, кашель (ПК). Пациентам с ОБ и ПК рекомендовано назначение мукоактивной терапии для облегчения отхождения мокроты [1]. По механизму действия мукоактивные препараты подразделяют на мукокинетики,

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф. ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Тел.: +7(499)263-29-20; e-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉ **Andrey A. Zaitsev.** E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Лешенко Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ», врач-пульмонолог ООО «МО „Новая больница“». ORCID: 0000-0002-1620-7159

**Igor V. Leshchenko.** ORCID: 0000-0002-1620-7159

**Эсаулова Наталья Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. пульмонологическим отд-нием ООО «МО „Новая больница“». ORCID: 0000-0001-9565-3570

**Natalia A. Esaulova.** ORCID: 0000-0001-9565-3570

**Викторова Инна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, гл. внештат. специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Омской области. ORCID: 0000-0001-8728-2722

**Inna A. Viktorova.** ORCID: 0000-0001-8728-2722

## Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis

Andrey A. Zaitsev<sup>1,2</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>3-5</sup>, Natalia A. Esaulova<sup>3,5</sup>, Inna A. Viktorova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>ROSBIOTECH, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

<sup>5</sup>LLC “Medical Association “New Hospital”, Yekaterinburg, Russia;

<sup>6</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol, oral solution, versus Ascoril Expectorant, syrup (combination of bromhexine, guaifenesin, and salbutamol) in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis.

**Materials and methods.** This open-label, randomized, phase III study included patients with acute bronchitis who had a productive cough with difficulty in sputum expectoration. 244 patients were randomized in a 1:1 ratio and received 10 mL of the study drug or reference drug 3 times daily for 2 weeks. After 7 and 14 days of treatment, the physician evaluated patient's subjective complaints and the efficacy of therapy. The primary endpoint was the proportion of patients with high and very high efficacy.

**Results.** The primary endpoint was reached by 70 (0.5738) patients in the study drug group and 54 (0.4426) in the reference drug group ( $p=0.04$ ). The intergroup difference was 0.1311 [95% confidence interval: 0.0057; 0.2566]. The lower limit of the 95% confidence interval was above zero, which confirms the superiority of therapy with the study drug over therapy with Ascoril Expectorant. The proportion of patients with a 1-point total score reduction and with complete resolution of all symptoms according to the Modified Cough Relief and Sputum Expectoration Questionnaire after 7 and 14 days was numerically higher in the study drug group versus the reference drug group. There were no statistically significant differences between the groups in the incidence of adverse events.

**Conclusion.** The efficacy of a new combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis is superior to the efficacy of Ascoril Expectorant. The safety profiles of the study drug and the reference drug were comparable.

**Keywords:** acute bronchitis, clinical trial, levosalbutamol, salbutamol, ambroxol, bromhexine, guaifenesin

**For citation:** Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):236–242. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202099

муколитики, мукорегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса. Мукокинетики менее эффективны и безопасны, чем муколитики и их комбинации с другими мукоактивными препаратами [2]. Комбинированные лекарственные средства сочетают активные вещества разных фармакологических групп в эффективной и безопасной дозировке. Примером синергичной комбинации является препарат Аскорил, содержащий бромгексин (муколитик), гвайфенезин (муколитик/мукокинетик) и сальбутамол (селективный  $\beta_2$ -адреномиметик, стимулятор мукоцилиарного клиренса). Развитием этой комбинации стала замена бромгексина на амброксол и сальбутамол на левосальбутамол. Амброксол является муколитическим активным метаболитом бромгексина и оказывает более выраженный клинический эффект [3]. Левосальбутамол представляет собой R-изомер рацемата сальбутамол. R-изомер обеспечивает терапевтический эффект сальбутамол, тогда как S-изомер фармакологически не активен [4]. Прямое сравнение эффективности и безопасности новой мукоактивной комбинации и Аскорила представляет интерес для практикующих врачей.

В статье представлены результаты открытого рандомизированного клинического исследования, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, раствор для приема внутрь, в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант, сироп, в терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ.

### Материалы и методы

Открытое рандомизированное исследование в параллельных группах фазы III проводилось в 9 исследователь-

ских центрах Российской Федерации в 2019–2020 гг. Проведение исследования одобрено Советом по этике №196 от 23.07.2019 Минздрава России. До начала процедур исследования от каждого участника получено письменное информированное согласие.

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет включительно, имеющих клинический диагноз ОБ (длительность заболевания – не менее 48 ч с момента выявления ПК с затруднением отхождения мокроты). Не включали пациентов с кашлем, возможно, возникшим по другой причине, такой как аллергический ринит, синусит, тонзиллит, гастроэзофагеальный рефлюкс. Пациенты с сопутствующими заболеваниями (например, хроническим бронхитом) могли быть включены в исследование, если врач-исследователь расценивал, что первичной причиной ПК с трудноотделяемой мокротой являлся именно ОБ. В исследование не включали пациентов с пневмонией, туберкулезом либо их признаками, выявленными при рентгенографии, онкологических и другими клинически значимыми заболеваниями, а также беременных и кормящих женщин. На протяжении исследования пациенты не должны были принимать на постоянной основе такие препараты, как теофиллин, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, к запрещенной терапии также относились антигистаминные, противовирусные, бронхолитические препараты и средства, влияющие на секрецию мокроты и подавляющие кашлевой рефлекс. Антибактериальная терапия могла быть назначена по решению врача-исследователя, но не ранее чем через 3 дня после начала терапии в рамках исследования.

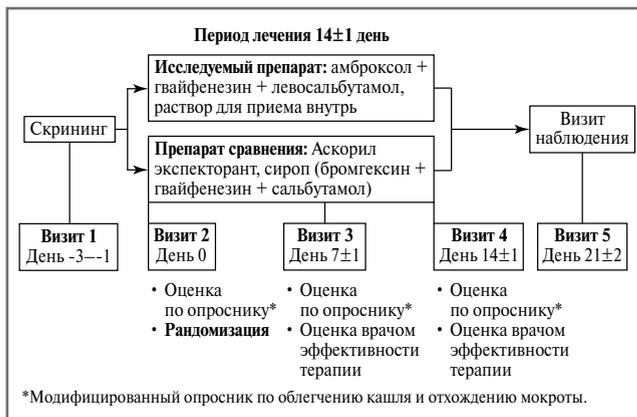


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

Дизайн исследования схематично изображен на рис. 1. В период скрининга пациентам выполняли рентгенографию грудной клетки. Электрокардиографию в 12 отведениях и клинично-лабораторное обследование проводили на скрининге и на Визите 4. Физикальное обследование, включая аускультацию легких, и измерение жизненно важных показателей выполняли на скрининге и на Визитах 2–4. В течение 2-недельного периода лечения пациенты принимали 3 раза в день по 10 мл исследуемого препарата (амброксола гидрохлорид 30 мг; гвайфенезин 100 мг; левосальбутамола сульфат, эквивалентный левосальбутамолу 1 мг) или препарата сравнения Аскорил экспекторант (бромгексина гидрохлорид 4 мг; гвайфенезин 100 мг; сальбутамола сульфат, эквивалентный сальбутамолу 2 мг). На визите наблюдения выполнялся контроль нежелательных явлений (НЯ) и сопутствующей терапии.

**Оценки эффективности.** На Визите 2 до приема пациентами исследуемой терапии и на Визитах 3 и 4 врач-исследователь оценивал наличие и выраженность субъективных жалоб у пациента с помощью «Модифицированного опросника по облегчению кашля и отхождению мокроты», состоящего из 5 вопросов, касающихся частоты эпизодов кашля днем и ночью, тяжести эпизодов кашля, легкости при откашливании мокроты и дискомфорта в груди. Каждый вопрос оценивался от 1 до 5 баллов (высокий балл соответствует большей тяжести состояния), общее максимальное значение – 25 баллов. На Визитах 3 и 4 врач-исследователь проводил общую оценку эффективности терапии согласно следующим категориям: «очень высокая эффективность» (полное прекращение кашля через 3–5 дней лечения, сумма баллов по модифицированному опроснику 5, результаты аускультации в пределах нормы на Визите 3), «высокая эффективность» (полное прекращение кашля через 6–8 дней лечения, заметное облегчение отхождения мокроты, результаты аускультации показывают значительное улучшение на Визите 3), «удовлетворительная эффективность» (полное прекращение кашля через 13–15 дней лечения, умеренное облегчение отхождения мокроты, результаты аускультации показывают улучшение на Визите 4), «низкая эффективность» (незначительное улучшение изучаемых показателей в течение периода лечения), «отсутствие эффективности» (отсутствие улучшения в течение периода лечения или ухудшение симптомов). Первичной конечной точкой (ПКТ) исследования была доля пациентов с «очень высокой эффективностью» и «высокой эффективностью». Дополнительные конечные точки включали доли пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным раз-



Рис. 2. Распределение пациентов.

Fig. 2. Distribution of patients.

решением всех симптомов согласно Модифицированному опроснику на Визитах 3 и 4, а также среднее изменение суммы баллов от исходного уровня на Визите 4.

**Статистический анализ.** Анализ не меньшей эффективности по ПКТ выполнялся в популяции PP (популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии и завершивших исследование без значимых отклонений от протокола) путем построения двустороннего 90% доверительного интервала (ДИ) для разности долей в группах исследуемого препарата и препарата сравнения (T-R) с помощью метода Miettinen-Nurminen asymptotic score [5]. Тестировали следующие гипотезы:  $H_0: T-R \leq -0,15$ ,  $H_1: T-R > -0,15$ . Не меньшая эффективность считалась доказанной, если нижняя граница ДИ  $> -0,15$ . В рамках дополнительного анализа ПКТ аналогичный анализ выполняли в популяции mITT (популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии, включая досрочно выбывших из исследования), а также тестировали гипотезу превосходства, для чего сравнивали нижние границы двусторонних 90 и 95% ДИ для T-R с 0. Дополнительные конечные точки анализировали с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (для категориальных переменных) и методами дисперсионного анализа ANOVA и ковариационного анализа ANCOVA с включением в модель исходного уровня в качестве ковариаты и группы терапии в качестве фиксированных эффектов (для количественных переменных). Анализ безопасности выполняли в популяции безопасности, совпадающей с mITT.

## Результаты

Распределение пациентов по группам и популяциям представлено на рис. 2. Группы терапии были сбалансированы по демографическим характеристикам пациентов (табл. 1). Между группами не выявлено статистически значимых различий по частоте предшествующих/сопутствующих заболеваний и частоте применения предшествующей и/или сопутствующей терапии ( $p > 0,05$ ). Среднее время (стандартное отклонение), прошедшее с момента выявления ПК, на момент скрининга составило 1,0 (0,57) день в

**Таблица 1. Демографические характеристики пациентов**  
**Table 1. Demographic characteristics of patients**

|                       | Амброксол +<br>гвайфенезин<br>+ левосаль-<br>бутамол | Аскорил<br>экспекто-<br>рант | <i>P</i>  |
|-----------------------|--|------------------------------|-----------|
| <b>Популяция mITT</b> | <b><i>n</i>=122</b>                                  | <b><i>n</i>=122</b>          |           |
| Возраст, лет          |  |                              |           |
| среднее (СО);         | 39,3 (12,13);  | 40,6 (12,45);                | 0,391*    |
| медиана;              | 38,0;  | 40,0;                        |           |
| минимум-<br>максимум  | 18,0–64,0  | 18,0–64,0                    |           |
| Пол                   |  |                              | 0,590**   |
| женский               | 82 (67,2%)   | 78 (63,9%)                   |           |
| мужской               | 40 (32,8%)   | 44 (36,1%)                   |           |
| Раса                  |  |                              | >0,999*** |
| европеоидная          | 121 (99,2%)  | 122 (100,0%)                 |           |
| монголоидная          | 1 (0,8%)   | 0 (0,0%)                     |           |
| <b>Популяция PP</b>   | <b><i>n</i>=119</b>                                  | <b><i>n</i>=121</b>          |           |
| Возраст, лет          |  |                              |           |
| среднее (СО);         | 39,4 (12,19);  | 40,8 (12,40);                | 0,385*    |
| медиана;              | 38,0;  | 40,0;                        |           |
| минимум-<br>максимум  | 18,0–64,0  | 18,0–64,0                    |           |
| Пол                   |  |                              | 0,469**   |
| женский               | 81 (68,1%)   | 77 (63,6%)                   |           |
| мужской               | 38 (31,9%)   | 44 (36,4%)                   |           |
| Раса                  |  |                              | 0,496***  |
| европеоидная          | 118 (99,2%)  | 121 (100,0%)                 |           |
| монголоидная          | 1 (0,8%)   | 0 (0,0%)                     |           |

*Примечание.* Здесь и далее в табл. 2 и 3: СО – стандартное отклонение; \*ANOVA, \*\*критерий хи-квадрат, \*\*\*точный критерий Фишера.

группе исследуемого препарата и 0,9 (0,44) дня в группе препарата сравнения ( $p=0,103$ , популяция PP). На Визитах 3 и 4 все пациенты, продолжавшие участие в исследовании, соответствовали критерию приверженности терапии (приняли не менее 80% количества препарата, рассчитанного на дату соответствующего визита).

**Оценка эффективности по ПКТ.** Распределение пациентов по категориям эффективности согласно оценке врача-исследователя и по результатам аускультации на Визите 4 представлено на рис. 3. Результаты тестирования гипотез приведены в табл. 2. В популяции PP нижняя граница 90% ДИ для межгрупповой разницы долей пациентов, достигших ПКТ, была выше установленной границы -0,15, что подтверждает не меньшую эффективность исследуемого препарата относительно препарата сравнения ( $p<0,0001$  для тестирования гипотезы не меньшей эффективности). Аналогичный результат получен в популяции mITT ( $p<0,0001$ ). В популяции mITT нижние границы 90 и 95% ДИ были выше нуля, что свидетельствует о превосходстве терапии исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант по анализируемой ПКТ (см. табл. 2,  $p=0,04$  для тестирования гипотезы превосходства).

**Таблица 2. Анализ ПКТ: доля пациентов с «очень высокой эффективностью» и «высокой эффективностью» согласно оценке эффективности терапии врачом-исследователем**

**Table 2. Primary endpoint analysis: proportion of patients with “very high efficacy” and “high efficacy” according to the physician's overall assessment of the efficacy of therapy**

|   | Амброксол +<br>гвайфенезин +<br>левосальбутамол | Аскорил<br>экспекторант |
|---|---|-------------------------|
| <b>Анализ не меньшей эффективности. Популяция PP</b>  | <b><i>n</i>=119</b>                             | <b><i>n</i>=121</b>     |
| Число и доля пациентов, достигших ПКТ (СО)  | <i>n</i> =70                                    | <i>n</i> =54            |
|   | 0,5882 (0,0451)                                 | 0,4463 (0,0452)         |
| Межгрупповая раз-<br>ница долей   | 0,1420  |                         |
| [Двусторонний 90%<br>ДИ]  | [0,0370; 0,2469]                                |                         |
| Одностороннее<br>значение <i>p</i> , тестиро-<br>вание гипотезы не<br>меньшей эффек-<br>тивности (граница<br>-0,15) | <0,0001   |                         |
| <b>Анализ превосходства. Популяция mITT</b>   | <b><i>n</i>=122</b>                             | <b><i>n</i>=122</b>     |
| Число и доля паци-<br>ентов, достигших<br>ПКТ (СО)  | <i>n</i> =70                                    | <i>n</i> =54            |
|   | 0,5738 (0,0448)                                 | 0,4426 (0,0450)         |
| Межгрупповая раз-<br>ница долей   | 0,1311  |                         |
| [Двусторонний 90%<br>ДИ]  | [0,0259; 0,2364]                                |                         |
| [Двусторонний 95%<br>ДИ]  | [0,0057; 0,2566]                                |                         |
| Двустороннее значе-<br>ние <i>p</i> , тестирование<br>гипотезы превосход-<br>ства (граница = 0)                     | 0,040*  |                         |

\*Критерий хи-квадрат.

**Оценка эффективности по дополнительным конечным точкам.** Статистически значимых различий между группами терапии по дополнительным конечным точкам не выявлено (табл. 3,  $p>0,05$ , популяция mITT). Тем не менее доля пациентов с уменьшением суммы баллов на 1 балл и полным разрешением всех симптомов согласно «Модифицированному опроснику по облегчению кашля и отхождению мокроты» была численно выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения.

**Оценка безопасности.** В популяции mITT зарегистрировано 28 НЯ у 16,39% (20) пациентов в группе исследуемого препарата и 23 НЯ у 15,57% (19) пациентов в группе препарата сравнения ( $p>0,999$ ). Наиболее частыми НЯ

были повышение скорости оседания эритроцитов (4,10% vs 4,10%), пирексия (4,10% vs 3,28%), головная боль (2,46% vs 1,64%), першение в горле (1,64% vs 0,82%), головокружение (1,64%; только в группе исследуемого препарата), тошнота (2,46%; только в группе препарата сравнения). Группы терапии не отличались статистически значимо по частоте НЯ, сгруппированных по категориям классификации MedDRA и другим характеристикам ( $p>0,05$ ). Ни одно из НЯ не удовлетворяло критериям серьезности и не привело к досрочному выбыванию пациентов из исследования. Все НЯ характеризовались легкой степенью тяжести, за исключением одного случая умеренно тяжелой вирусной инфекции верхних дыхательных путей в группе исследуемого препарата, который был расценен как «не связанный с применением исследуемого препарата». К категории «связанных с изучаемой терапией» были отнесены 3 НЯ (2 случая першения в горле, хронический гастрит) у 2,46% (3) пациентов в группе исследуемого препарата и 5 НЯ (першение в горле, тошнота, головная боль, дисгевзия, сыпь) у 4,10% (5) пациентов в группе препарата сравнения ( $p=0,722$ ). Все НЯ этой категории разрешились без последствий.

### Обсуждение

Кашель на фоне ОБ является одной из ведущих причин обращения к врачу [2]. Большая часть лекарственных средств для лечения ПК имеет многолетнюю историю применения. По мере накопления новых данных меняется представление о соотношении пользы и риска применения некоторых препаратов. Так, в настоящее время применение мукокинетиков значительно сократилось, а комбинированные лекарственные средства, напротив, все более востребованы [2]. Примером эффективной мукоактивной комбинации является Аскорил, содержащий бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол. Высокая эффективность и безопасность препарата

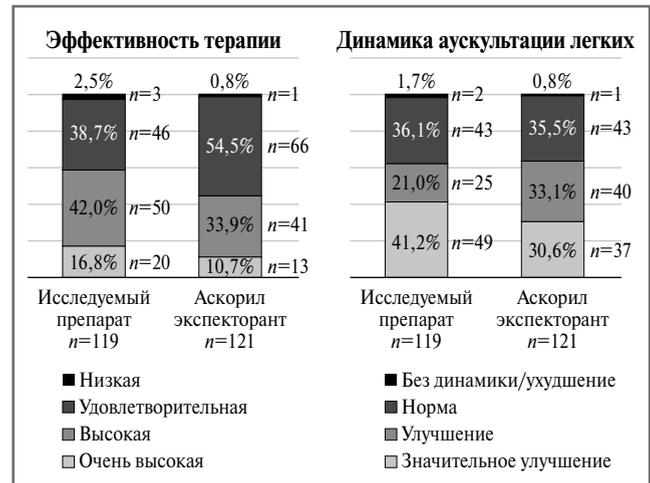


Рис. 3. Оценка врачом эффективности терапии на Визите 4. Популяция РР.

Fig. 3. Assessment of the treatment efficacy by the research doctor at Visit 4. PP population.

Аскорил показана в клинических исследованиях с участием пациентов с острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией и др. [6, 7]. Активные компоненты препарата Аскорил действуют синергично, способствуя освобождению бронхов от мокроты и разрешению кашля.

Пролекарство бромгексин метаболизируется в печени до амброксола, который стимулирует активность лизосом и синтез нейтральных полисахаридов и сурфактанта секреторными клетками эпителия бронхов. Гвайфенезин – отхаркивающее средство. Как и амброксол, гвайфенезин

Таблица 3. Анализ дополнительных конечных точек. Популяция mITT

Table 3. Analysis of additional endpoints. mITT population

|   | Амброксол + гвайфенезин + левосальбутамол | Аскорил экспекторант          | p       |
|---|---|-------------------------------|---------|
|   | n=122                                     | n=122                         |         |
| <i>Уменьшение суммы баллов по опроснику* на 1 балл</i>                      |   |                               |         |
| на Визите 3   | Да  | 112 (91,8%)                   | 0,213~  |
|   | Нет                                       | 10 (8,2%)                     |         |
| на Визите 4   | Да  | 121 (99,2%)                   | >0,999^ |
|   | Нет                                       | 1 (0,8%)                      |         |
| <i>Полное разрешение симптомов согласно опроснику*</i>                      |   |                               |         |
| на Визите 3   | Да  | 16 (13,1%)                    | 0,213~  |
|   | Нет                                       | 106 (86,9%)                   |         |
| на Визите 4   | Да  | 81 (66,4%)                    | 0,147~  |
|   | Нет                                       | 41 (33,6%)                    |         |
| <i>Изменение суммы баллов по опроснику* от исходного уровня на Визите 4</i> |   |                               |         |
| Среднее (СО); медиана; минимум-максимум                                     | -8,2 (2,21); -8,0; -12,0--0,0             | -7,8 (2,37); -8,0; -13,0--2,0 | 0,250#  |
| Анализ ANCOVA: оценочная разница; [95% ДИ]                                  | -0,2724; [-0,6772; 0,1323]                |                               | 0,186   |

\*«Модифицированный опросник по облегчению кашля и отхождению мокроты» (более высокий балл означает более тяжелое состояние), #ANOVA, ~критерий хи-квадрат, ^точный критерий Фишера.

стимулирует синтез нейтральных полисахаридов, а также повышает активность цилиарного эпителия бронхов и трахеи. Сальбутамол представляет собой рацемат двух энантиомеров, из которых фармакологически активным является R-изомер, или левосальбутамол. Левосальбутамол оказывает выраженное бронхорасширяющее и спазмолитическое действие, увеличивает жизненную емкость легких, снижает синтез медиаторов воспаления, а также стимулирует синтез нейтральных полисахаридов и активность реснитчатого эпителия бронхов [6].

Следующим этапом разработки мукоактивных препаратов для лечения ПК при ОБ стала замена бромгексина и сальбутамола на их фармакологически активные компоненты в комбинации бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол. В этом открытом рандомизированном исследовании эффективность и безопасность новой комбинации, содержащей амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, оценили в сравнении с препаратом Аскорил экспекторант у взрослых пациентов с ОБ и ПК. Всего 244 пациента с острым неосложненным бронхитом в 9 исследовательских центрах получали исследуемый препарат или препарат сравнения в течение 14 дней начиная с 2–5-го дня с момента выявления ПК с затруднением отхождения мокроты. Через 7 и 14 дней лечения врачи оценивали жалобы пациентов на кашель, отхождение мокроты и дискомфорт в груди с помощью опросника и проводили оценку общей эффективности терапии с учетом субъективных жалоб и данных физикальных обследований. По результатам оценки доля пациентов с высокой и очень высокой эффективностью терапии была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших исследуемый препарат (см. табл. 2, рис. 3). К 5-му дню лечения у 16,8% (20) пациентов из группы новой комбинации кашель прекратился полностью, в то время как в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 10,7% (13 пациентов). К 8-му дню лечения у 57,4% (70) пациентов из группы новой комбинации кашель полностью прекратился, а отхождение мокроты заметно облегчилось, в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 44,3% (54 пациента). К 14-му дню лечения у 41,2% (49) пациентов из группы новой комбинации зарегистрировано значительное улучшение результатов аускультации, в группе препарата Аскорил экспекторант доля таких пациентов составила 30,6% (37 пациентов); см. рис. 3.

В дополнение к основному анализу эффективности оценивали изменение суммы баллов по опроснику. Статистически значимых различий между группами терапии не выявлено, тем не менее доля пациентов с улучшением на 1 балл и полным разрешением всех симптомов через 7 и 14 дней лечения была численно выше в группе исследуемого препарата, чем в группе препарата сравнения (см. табл. 3). Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве терапии ПК при ОБ исследуемым препаратом над терапией препаратом Аскорил экспекторант.

Большая эффективность новой комбинации в известной степени ожидаема, так как амброксол превосходит бромгексин по клиническому эффекту при ПК [3, 8], а левосальбутамол является активным компонентом сальбутамола. Левосальбутамол демонстрирует в 2 раза большее сродство к  $\beta$ -адренорецепторам, чем рацемат сальбутамола, и в 100 раз большее, чем S-энантиомер [4]. Помимо большей эффективности замена бромгексина и сальбутамола на их активные компоненты позволяет снизить фармакологическую нагрузку на пациента, что может способствовать более благоприятному профилю безопасности терапии и большей

приверженности лечению. В настоящем исследовании группы терапии не отличались статистически значимо по общей частоте НЯ, а также по частоте НЯ различных типов. Ни одного серьезного НЯ не зарегистрировано. Все НЯ, связанные с применением исследуемой терапии, имели легкую степень тяжести и разрешились без последствий.

Таким образом, согласно результатам исследования эффективность применения нового комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, для терапии ПК у взрослых пациентов с ОБ превосходит эффективность препарата Аскорил экспекторант. Профили безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения были сопоставимыми. Соотношение пользы и риска применения комбинации амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола для лечения ПК на фоне ОБ является благоприятным.

Следующим этапом исследования комбинации амброксола, гвайфенезина и левосальбутамола станет оценка эффективности и безопасности применения препарата у детей, а также сбор информации по безопасности в рамках рутинных мероприятий по фармаконадзору.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Glenmark. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен Советом по этике Минздрава России, №196 от 23.07.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the Ethics Council of the Health Ministry of the Russian Federation №196 of 23.07.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам исследовательских центров: ООО «Семейная клиника» и ООО «МО „Новая больница“» (г. Екатеринбург), ООО «АрсВитэ Северо-Запад», ООО «НИЦ ЭКО-безопасность», ООО «Мейли» и ООО «Медицинская

клиника» (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Городская поликлиника №2» (г. Москва), Пятигорская городская клиническая больница №2 (г. Пятигорск), ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (г. Омск).

**Appreciation.** The authors express their gratitude to the staff of research centers: "Semeynaya Klinika" LLC and LLC

"Medical Association "New Hospital" (Yekaterinburg), "ArsVite Severo-Zapad" LLC, "RC Eco-Bezopasnost" LLC, "Meyli" LLC and "Meditsinskaya Klinika" LLC (Saint Petersburg), "City polyclinic №2" (Moscow), Pyatigorsk Municipal Clinical Hospital №2 (Pyatigorsk), Omsk State Medical University (Omsk).

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
 НЯ – нежелательное явление  
 ОБ – острый бронхит  
 ПК – продуктивный кашель  
 ПКТ – первичная конечная точка  
 mITT – популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии, включая досрочно выбывших из исследования

PP-популяция – популяция всех рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемой терапии и завершивших исследование без значимых отклонений от протокола

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Острый бронхит. Методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2022. Режим доступа: [https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit\\_2022.pdf](https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit_2022.pdf). Ссылка активна на 25.01.2023 [Zaitsev AA, Leshchenko IV. Ostryi bronhit. Metodicheskie rekomendatsii. Moscow: Burdenko MMCH, 2022. Available at: [https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit\\_2022.pdf](https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/ostryj-bronhit_2022.pdf). Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив*. 2014;86(12):85-91 [Zaitsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):85-91 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861285-91
3. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Современные возможности мукоактивной терапии. *Фарматека*. 2015;14:81-4. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>. Ссылка активна на 25.01.2023 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kryukov EV. Modern potentials of mucoactive therapy. *Pharmateka*. 2015;14:81-4. Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/31934>. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
4. Лиджиева А.А., Смолярчук Е.А. Левосальбутамол – новые возможности лечения бронхиальной астмы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;2:25-8. Режим доступа: [https://www.vedomostinetsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru\\_RU](https://www.vedomostinetsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru_RU). Ссылка активна на 25.01.2023 [Lidzhiyeva AA, Smolyarehuk EA. Levosalbutamol and new opportunities for the treatment of bronchial asthma (review of the related studies). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;2:25-8. Available at: [https://www.vedomostinetsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru\\_RU](https://www.vedomostinetsmp.ru/jour/article/view/36?locale=ru_RU). Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
5. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. *Stat Med*. 1985;4(2):213-26. DOI:10.1002/sim.4780040211
6. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ерембаева Б.А., и др. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности аскорила экспекторанта при лечении кашля, проведенного в Республике Казахстан и в Республике Узбекистан. *Клиническая фармакология*. 2013;6:50-5. Режим доступа: [http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M\\_01-13\\_16-21.pdf](http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf). Ссылка активна на 25.01.2023 [Nurgozhin TS, Gulyayev AE, Yermekbayeva BA, et al. The results of the international multicenter non-interventional clinical research of the effectiveness and safety of askoril expectorant in treatment of cough in the Republic of Kazakhstan and in the Republic of Uzbekistan. *Clinical Pharmacology*. 2013;6:50-5. Available at: [http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M\\_01-13\\_16-21.pdf](http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf). Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
7. Оковитый С.В., Анисимова Н.А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. *РМЖ*. 2011;23:1450. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Farmakologicheskie\\_podhody\\_k\\_protivokashlevoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/) Ссылка активна на 25.01.2023 [Okovityi SV, Anisimova NA. Pharmacological approaches to antitussive therapy. *RMJ*. 2011;23:1450. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Farmakologicheskie\\_podhody\\_k\\_protivokashlevoy\\_terapii/](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/) Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].
8. Клячкина И.Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей. *Справочник поликлинического врача*. 2010;10:15-9. Режим доступа: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/5ab/5ab1177314ee568750560c9bd6acdd94.pdf>. Ссылка активна на 25.01.2023 [Klyachkina IL. Mucolytic ambroxol in the treatment of lung diseases. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2010;10:15-9. Available at: <https://omnidocor.ru/upload/iblock/5ab/5ab1177314ee568750560c9bd6acdd94.pdf>. Accessed: 25.01.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2023



OMNIDOCOR.RU