

# TERAPIA

REPRINT Z NR. 10 (441) | 2024

## **Ambroksol – czy na pewno dobrze znany?**

prof. dr hab. n. med. **Henryk Mazurek**



[www.terapia.com.pl](http://www.terapia.com.pl)

## Rada Naukowa

### Przewodnicząca:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska, Warszawa

Annette Bruchfeld, Sztokholm, Szwecja

Prof. dr hab. Lidia Brydak

Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Chazan

Prof. dr hab. n. med. Anna Członkowska

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Januszewicz

Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Prof. dr hab. n. med. Artur Mamcarz

Prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyszko

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Prof. dr hab. n. med. Lidia Rudnicka

Prof. Vladimír Tesar, Praga, Czechy

## Redakcja

### Redaktor naczelna:

Prof. dr hab. n. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

### Redaktor tematyczna:

Prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska

### Dyrektor ds. publikacji:

Elżbieta Bernatowicz, tel. 608 448 869

### Z-ca dyrektora ds. publikacji:

Agnieszka Rońda-Bień, tel. 608 448 860

### Sekretarz redakcji:

Konrad Korzyb, tel. 608 448 875

**Skład:** Michał Lis

# TERAPIA

## Wydawca

Terapia Media Sp. z o.o.

**Prezes:** Juliusz Kłosowski

### Adres redakcji:

ul. Jana Olbrachta 29/22, 01-102 Warszawa

tel. 22 299 55 60

faks 22 299 55 61

e-mail: [terapia@terapia.com.pl](mailto:terapia@terapia.com.pl)

<http://www.terapia.com.pl>

### Kolportaż i prenumerata:

Anna Krawczyk, tel. 22 299 55 60, 608 448 876

e-mail: [prenumerata@terapia.com.pl](mailto:prenumerata@terapia.com.pl)

**Ogłoszenia:** tel. 608 448 869, 608 448 860

ISSN 1230-3917

*Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń.*

*Wszystkie prawa zastrzeżone.*

# Ambroksol – czy na pewno dobrze znany?

prof. dr hab. n. med. **Henryk Mazurek**

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju, Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy

## Krótką historia ambroksolu

Na przełomie lat 70. i 80. ubiegłego wieku na europejskich rynkach pojawił się nowy lek mukoaktywny, opracowany przez niemiecką firmę Boehringer Ingelheim: ambroksol (nazwa handlowa: Mucosolvan). Początków historii prowadzącej do uzyskania ambroksolu należy jednak szukać znacznie dawniej i w innym miejscu – w Indiach. Występuje tam *Justicia adhatoda* (*Adhatoda vasica/zeilanica*) – roślina z rodziny akantowatych, znana pod wieloma nazwami, np. wazak, orzech malabarski, orzech cejloński. Od wieków różne części tej rośliny: nasiona (orzechy), liście i kwiaty były wykorzystywane w naturalnej medycynie indyjskiej (ajurweda). Używano ich głównie w chorobach układu oddechowego przebiegających z kaszlem lub dusznością. W latach 30. XX w. ekstrakty wazaku były stosowane w Anglii i Niemczech (1) jako środki pochodzenia naturalnego.

Z powodu nadmiernej eksploatacji roślin w celach farmaceutycznych naturalna populacja *Adhatoda vasica* stała się zagrożona (2). Podejmowane próby upraw w innych rejonach, w tym m.in. w Niemczech i Szwecji, okazały się mało efektywne. W połowie ubiegłego wieku wykazano, że części rośliny zawierają liczne substancje o działaniu biologicznym, w tym m.in. alkaloid wazycynę, stanowiącą do 1% suchej masy. Jego półsyntetyczną pochodną jest bromheksyna, wprowadzona na rynek w roku 1963 (3) i używana w leczeniu chorób układu oddechowego, w których występuje lepka płwocina. Po kilkunastu latach zaczęto zastępować ją ambroksolem, będącym metabolitem bromheksyny.

Komercjalizację ambroksolu poprzedziły liczne badania przedkliniczne, w których jego własności analizowano *in vitro* i w badaniach na zwierzętach. Po latach stał się jednym z najpopularniejszych leków stosowanych w Europie i Azji w chorobach układu oddechowego.

## Pleiotropowe własności ambroksolu

Składnikiem czynnym ambroksolu jest chlorowodorek ambroksolu, aktywny metabolit bromheksyny o lepszej biodostępności oraz silniejszym i dłuższym działaniu od substancji macierzystej (4). Choć ambroksol jest powszechnie używany od ok. 50 lat, do tej pory dokładne mechanizmy jego działania nie zostały w pełni wyjaśnione. Ambroksol i jego prekursor bromheksyna działają nie tyle na już wydzielony śluz, zalegający w drogach oddechowych, ile modyfikują skład i objętość wytwarzanej wydzieliny. Główny i unikalny efekt farmakolo-

giczny ambroksolu jest wywierany poprzez stymulację produkcji surfaktantu i pobudzanie komórek kubkowych oraz gruczołów surowiczych do wzmożonego wydzielania wody dzięki stymulacji akwaporyn. Wytwarzanie mniej lepkiego, mniej spolimeryzowanego śluzu prowadzi do upłynnienia wydzieliny, a surfaktant zmniejsza przyleganie śluzu do komórek nabłonka. Wydzielina jest łatwiej przesuwana przez rzęski i rośnie prawdopodobieństwo, że kaszel będzie mógł ją skutecznie przetransportować do gardła. Klinicznie przejawia się to korzystnym wpływem na skrócenie czasu trwania kaszlu. Ambroksol ma więc własności, które można określić jako sekretolityczne, mukokinetyczne i mukoregulujące.

Kolejnym korzystnym efektem rozrzedzenia śluzu jest **ułatwiona dyfuzja antybiotyków** ( $\beta$ -laktamowych, glikopeptydów, makrolidów, nitrofuranów i ryfamycyn), dzięki czemu rośnie ich stężenie w wydzielinie dróg oddechowych (5). W połączeniu z efektywnym usuwaniem wydzieliny wraz z drobnoustrojami i ich metabolitami, zmniejszaniem adhezji patogenów bakteryjnych do nabłonka oddechowego i utrudnianiem tworzenia biofilmu wywiera to działanie przeciwnie, co niewątpliwie zmniejsza odczyn zapalny w drogach oddechowych.

W badaniach *in vitro* wykazano także dodatkowe, wzajemnie uzupełniające się inne aktywności. Poniżej krótko omówiono kilka z nich.

Ambroksol działa **antyoksydacyjnie** poprzez bezpośrednie wychwytywanie reaktywnych form tlenu i ochronę przed nimi. Ambroksol może łagodzić uszkodzenie płuc wywołane utlenianiem, spowodowane przez związki toksyczne lub zanieczyszczenia znajdujące się w środowisku (3,6). Wywiera więc działanie **przeciwzapalne**. Wykazano też, że zmniejsza uwalnianie indukowanego infekcją wirusową wytwarzania cytokin prozapalnych (interleukina [IL]-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, czynnik wzrostu guza [*tumor growth factor*, TGF] $\beta$  i  $\alpha$ ) z niektórych komórek.

Aktywność **przeciwwirusowa** to m.in. działanie przeciwapoptotyczne i modyfikacja białka adhezyjnego typu ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1* lub CD54), które jest receptorem dla rinowirusów. W 2023 r. na podstawie badań *in vitro* zaproponowano mechanizm aktywności ambroksolu polegający na wiązaniu neutrofiliny 1 i wynikającym z tego utrudnieniu penetracji wirusa SARS-CoV-2 do komórek, a także interakcji z czynnikami prozapalnymi, w szczególności czynnikiem jądrowym  $\kappa\beta$  (*nuclear factor  $\kappa\beta$* , NF- $\kappa\beta$ ). Lek ma również wywierać wpływ na proteazę serynową TMPRSS2 (7).

Niedawno wykryte działanie **miejscowo znieczulające** (przeciwbólowe) ambroksolu zachodzi poprzez blokowanie neuronalnych kanałów sodowych (głównie Nav1,7 i Nav1,8) oraz kanałów wapniowych (VGC) neuronów czuciowych na poziomie błony komórkowej – zanim sygnał dotrze do mózgu (4,6). Ponadto ambroksol może oddziaływać na receptory 5-HT<sub>3</sub>, kolejny element zaangażowany w przekazywanie bodźca bólowego.

### Własności farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym ambroksol osiąga maksymalne stężenie w surowicy po 1–2,5 godz. (do 6,5 godz. w przypadku postaci o powolnym uwalnianiu). Biodostępność wynosi 70–79% podanej doustnie dawki. Okres półtrwania po podaniu doustnym wynosi ok. 9–10 godz., a po dożylnym 3,7 godz. Klinicznie istotne jest, że najwyższe stężenie tkankowe osiąga w płucach, gdzie jest ono ok. 15–20 razy wyższe niż we krwi (4,6).

Wiek i płeć nie wpływają na farmakokinetykę w stopniu istotnym klinicznie (nie jest konieczne dostosowanie dawki). Choć ambroksol jest metabolizowany w wątrobie (z udziałem cytochromu P450 3A4), nie wykazano istotnych niekorzystnych interakcji z innymi lekami. Niemniej jednak nie należy stosować ambroksolu równocześnie z lekami przeciwkaszlowymi, ponieważ hamowanie odruchu kaszlu może utrudniać skuteczne odkrztuszanie upłynnionej wydzieliny.

Atrakcyjność ambroksolu zwiększa fakt, że jest on dostępny w wielu postaciach, nie tylko do podawania doustnego (jako syrop, tabletki), ale także w formie roztworów przeznaczonych do podawania w nebulizacji i do podawania dożylnego. Umożliwia to tzw. terapię sekwencyjną, której istotą jest utrzymanie ciągłości leczenia tym samym środkiem farmaceutycznym pomimo zmiany drogi podawania na łatwiejszą dla chorego (np. z nebulizacji lub iniekcji na postać doustną). Przy szerokiej dostępności wielu postaci ambroksolu (bez recepty [over the counter, OTC] lub na receptę) wydaje się, że nie ma uzasadnienia dla dalszego stosowania bromheksyny, będącej prekursorem ambroksolu, która do metabolizmu wymaga sprawnej wątroby.

### Wskazania i postacie farmaceutyczne

Zarejestrowanymi wskazaniami do podawania doustnego (i wziewnego) są ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z utrudnionym odkrztuszaniem wydzieliny, związanym z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu. Zaletą preparatu jest niski wiek rejestracyjny – w postaci płynnej (np. syrop) lek jest dopuszczony do stosowania już u dzieci powyżej 1. r.ż. Zalecane dawkowanie postaci doustnych u dzieci to 0,5–1 mg/kg m.c. w 2 lub 3 dawkach. Młodzież o masie ciała powyżej 40 kg i dorośli otrzymują 90–120 mg w 2 lub 3 dawkach. Jeśli lek podawany jest w 2 dawkach, to większą część dawki (2/3 do 3/5) należy podać w godzinach rannych, a pozostałe (1/3 do 2/5) przed godziną 18.00. Po uzyskaniu poprawy (po 2–3 dniach) dawkowanie można zmniejszyć (np. z 3 do 2 dawek), podobnie jak w przypadku stosowania przewlekłego (powyżej 14 dni).

Podawanie pozajelitowe jest uzasadnione w przypadku obecności wskazań, gdy nie można podać ambroksolu doustnie. Bywa stosowane we wspomaganiu wytwarzania surfaktantu płucnego u wcześniaków i noworodków z zespołem zaburzeń oddychania.

Zaletą nebulizacji jest dostarczanie leku bezpośrednio do miejsca docelowego, choć jest to technicznie wymagające. W przypadku nebulizacji charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) nie wymienia dolnej granicy wieku. W nebulizacji podaje się lek 1–2 razy na dobę po 2 ml (do 3 ml w wieku powyżej 6 lat) przez dowolny typ inhalatora (2 ml zawierają 15 mg ambroksolu).

Wymienione w ChPL wskazania do podania postaci dożytnej to zapobieganie powikłaniom płucnym u pacjentów w okresie intensywnej opieki medycznej po zabiegach operacyjnych, a także w okresie przed- i pooperacyjnym u osób w wieku podeszłym (również u osób z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [POChP] w celu zmniejszenia ryzyka powstania niedodmy). Bazuje to na doniesieniach, że wysoka dawka ambroksolu (990 mg/dobę, podawana w 500 ml soli fizjologicznej przez 4–6 godz.) zmniejszyła częstość występowania pooperacyjnego zapalenia płuc i niedotlenienia u pacjentów z ostrym uszkodzeniem rdzenia kręgowego szyjnego, poddawanych zabiegom chirurgicznym (dekompresja rdzenia kręgowego). Podobnie korzystne działanie obserwowano w innych sytuacjach pooperacyjnych. Postać ambroksolu przeznaczoną do iniekcji podaje się dorosłym w powolnym wstrzyknięciu dożylnym lub wlewie kroplowym 2–3 razy na dobę po 1–2 ampułki (zawierające po 15 mg ambroksolu).

### Ambroksol w badaniach

Podobnie jak niemal wszystkie leki mukoaktywne ambroksol został wprowadzony na rynek w okresie, kiedy jeszcze nie obowiązywały wymogi badań zgodnych z zasadami dobrej praktyki klinicznej (*good clinical practice*, GCP; wprowadzone w 1997 r.) i medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine*, EBM) (randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo). Do rejestracji wystarczyły więc badania przedkliniczne oraz obserwacyjne, często retrospektywne. Mimo wyżej wymienionych przesłanek eksperymentalnych dowody skuteczności ambroksolu pochodzące z badań klinicznych zgodnych z EBM (DBPCRT) istnieją. Większość publikacji (także dostępnych w bazach fachowych, jak PubMed!) to prace poglądowe lub przeglądy piśmiennictwa. Po rejestracji pojawiły się publikacje oryginalne, analizujące skuteczność i bezpieczeństwo ambroksolu (głównie obserwacyjne). Ze względu na samoograniczający się przebieg i krótki czas ostrej infekcji więcej badań przeprowadzono w chorobach przewlekłych niż ostrych, w przeważającej liczbie u dorosłych, a w mniejszej u dzieci.

Wykazano, że ambroksol łagodzi objawy ze strony układu oddechowego, takie jak trudności z odkrztuszaniem i kaszel w zakażeniach dróg oddechowych (8,9). Przyczyniał się do poprawy czynnościowej i klinicznej: zmniejszał kaszel u pacjentów z rozstrzeniami oskrzeli, astmą, rozedmą lub rozsianymi patologiami miąższu płucnego (3). Długotrwałe leczenie ambroksolem było również w stanie zapobiec zaostrzeniom u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli i POChP. Także badania wykonane u dzieci wykazały dobre wyniki kliniczne po zastosowaniu ambroksolu jako środka sekretolitycznego w ostrych zakażeniach dróg oddechowych.

Publikacje uwzględniały też postrzeganie leku przez pacjentów. Kardos i wsp. (10) analizowali wyniki ankiety 965 nabywców (chorzy lub rodzice) ambroksolu, w której zawarta była skala nasilenia zapalenia oskrzeli uzupełniona o dodat-

kowe pytania dotyczące dynamiki choroby. Wszystkie 4 postaci ambroksolu łagodziły objawy, w największym stopniu kaszel i ból w klatce piersiowej. Ból w klatce piersiowej i kaszel zmniejszyły się o 75% (po średnim czasie 4,3 dnia), a płwoci na o 40%. Czas do odczucia ulgi wynosił poniżej 60 min od przyjęcia leku u ponad 90% pacjentów i wystąpił przed znany czasem osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $T_{max}$ ). Był on najkrótszy w przypadku pastylek i syropu pediatrycznego, a najdłuższy w przypadku kapsulek o przedłużonym uwalnianiu (zgodnie z oczekiwaniami). Skuteczność poszczególnych formuacji była porównywalna, z niewielkimi różnicami na korzyść syropu pediatrycznego, a wszystkie postaci ambroksolu – dobrze tolerowane.

Dostępne są również publikacje dokumentujące przydatność leku w innych schorzeniach układu oddechowego. Zaobserwowano pozytywny wpływ ambroksolu w terapii wirusowego zapalenia ucha środkowego – redukcję niedosłuchu, a także zauważalną poprawę w badaniu otoskopowym i rynoskopii (11).

**Pleiotropowe** własności ambroksolu mogą nie tylko wyjaśniać korzystne efekty obserwowane w różnych schorzeniach układu oddechowego, ale też sugerować dodatkowy potencjał terapeutyczny. Su i wsp. (12) wykazali korzystne działanie leku w zatruciu parakwatem (toksyczny herbicyd), prawdopodobnie dzięki własnościom antyoksydacyjnym.

Działanie **znieczulające** może mieć znaczenie w łagodzeniu dolegliwości bólowych w przebiegu infekcji (np. ból w rzucie tchawicy) czy hamowaniu poinfekcyjnej nadreaktywności oskrzeli i wynikającego z tego napadowego uporczywego kaszlu (8). Są również doniesienia wskazujące na to, że po podaniu wziewnym ambroksolu obserwowano zmniejszenie bólu i zaczerwienienia gardła oraz dyskomfortu w obrębie ucha, nosa i tchawicy. Efekt przeciwbólowy i znieczulający pastylek zawierających ten lek, stosowanych w niepowikłanych zapaleniach gardła, potwierdziła metaanaliza z 2014 r. (13). Pastylki z ambroksolem działały przez 3 godz. skuteczniej niż pastylki miętowe (kontrola), a odsetek pacjentów z poprawą wynosił odpowiednio 69% i 53%.

## Bezpieczeństwo ambroksolu

Bezpieczeństwo ambroksolu jest dobrze udokumentowane. U dorosłych stosunek korzyści do ryzyka przy stosowaniu ambroksolu jest niewątpliwie korzystny. **Ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo ambroksolu były spójne we wszystkich grupach wiekowych, ambroksol uznaje się za lek dobrze tolerowany zarówno przez dzieci, jak i dorosłych.** Bezpieczeństwo i skuteczność ambroksolu zostały sprawdzone w badaniach nawet u noworodków z zapaleniem płuc, którym jest podawany w związku z pobudzającym wpływem na produkcję surfaktantu.

Działania niepożądane odnotowywane w badaniach i w trakcie wieloletniej obecności na rynku były w większości łagodne. Należały do nich zaburzenia smaku, niedoczulica jamy ustnej lub gardła, nudności, niezbyt często obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, biegunka, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej), które jednak rzadko prowadziły do przerwania leczenia. Zdarzały się przypadki bezsenności lub wysypki skórne.

Niekiedy zastosowanie ambroksolu u małych dzieci może powodować nadprodukcję obfitego płynnego śluzu, a napływ

nadmiaru wydzieliny do dróg oddechowych – nasilić krztuszący kaszel, szczególnie w godzinach nocnych. U leczonych tym lekiem uzasadnia to konieczność łączenia farmakoterapii z fizjoterapią, zwłaszcza u osób z nieskutecznym odruchem kaszlu. Lek powinien być ostrożnie podawany małym dzieciom, należy też unikać jego stosowania w godzinach wieczornych (po 18.00).

Zgodnie z ChPL w I trymestrze ciąży nie zaleca się podawania ambroksolu. Usuda i wsp. (14), chcąc ocenić ryzyko wystąpienia wad wrodzonych po narażeniu na karbocysteinę lub ambroksol w I trymestrze ciąży, przeprowadzili prospektywne badanie kohortowe. Wykorzystali w nich dane z zakresu poradnictwa dotyczącego stosowania leków w czasie ciąży uzyskane z bazy danych dużego japońskiego szpitala, obejmującej 20 lat (1988–2017). Dane dotyczące wyników ciąży pozyskali z kwestionariusza wypełnianego 1 miesiąc po porodzie. Częstość występowania poważnych wad wrodzonych wynosiła 1,2% (7/588) i 2,1% (7/341) odpowiednio w grupach karbocysteiny i ambroksolu, co było porównywalne z grupą kontrolną (26/1525, 1,7%). Badanie to wykazało, że narażenie na karbocysteinę i ambroksol w I trymestrze nie było związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych wad wrodzonych, co może pomóc w poradnictwie dotyczącym stosowania tych leków w czasie ciąży i złagodzić niepokój u pacjentek, które zażyły lek nieświadomie wcześniej ciąży.

## Czym wyróżnia się ambroksol spośród leków mukoaktywnych?

**Na tle innych leków mukoaktywnych** ambroksol wyróżnia się dodatkowymi, unikalnymi mechanizmami działania. Pierwszy z nich polega na stymulacji syntezy surfaktantu wykazanej in vitro. Kolejny wyjątkowy mechanizm to niedawno wykryte miejscowe działanie przeciwbólowe.

W odróżnieniu **od bromheksyny** ambroksol nie wymaga zaangażowania metabolizmu wątrobowego i ma szybszy początek działania. Zdaniem Kantara i wsp. (4) szybszy początek działania jest atutem ambroksolu nie tylko w porównaniu z bromheksyną, ale także z innymi lekami mukoaktywnymi.

Długotrwała obecność na rynku, wykazane bezpieczeństwo oraz skuteczność uzasadniały występowanie leku w licznych wytycznych europejskich, m.in. polskich dla dzieci (15) i dla dorosłych (16), niemieckich (17) czy włoskich (18). Jego wielokierunkowe działanie sprawiło, że stał się przedmiotem licznych badań przedklinicznych i eksperymentalnych w innych działach medycyny (3).

Jako że ambroksol wykazuje potencjalne podwójne działanie przeciwbólowe (blokowanie kanałów sodowych i antagonizowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub>), jest obiecującym kandydatem do leczenia bólu lub świądu w niektórych chorobach neurologicznych i dermatologicznych.

Przydatność ambroksolu jako produktu łagodzącego stres oksydacyjny jest badana w leczeniu udarów i krwawień wewnątrzczaszkowych oraz chorób neurodegeneracyjnych i spichrzeniowych (np. choroba Parkinsona, choroba Gauchera). Te same własności są analizowane w postępowaniu w niektórych chorobach nerek (np. stan po udarze nerek, zmiany jatrogenne).

Wpływ na akwaporyny jest badany w chorobach związanych z zespołem suchego oka.



## Ambroksol na rynku chińskim

W 1994 r. oryginalny ambroksol firmy Boehringer Ingelheim trafił do Chin, gdzie wkrótce pojawiły się jego postacie generyczne, produkowane przez tamtejsze firmy (19).

Pojawienie się ambroksolu na ogromnym rynku chińskim zaowocowało niemałą liczbą badań z udziałem tego leku. Koncentrowały się one na różnych aspektach klinicznych, związanych głównie z kluczową własnością ambroksolu – zwiększaniem produkcji surfaktantu. Wszystkie badania łączą fakt, że częstotliwość występowania działań niepożądanych ambroksolu nie była wyższa niż w grupie kontrolnej.

### Ambroksol w zapaleniach płuc u dzieci

Yu i wsp. (20) przeprowadzili badanie porównujące skuteczność dożylnie podawanego ambroksolu z terbutaliną w nebulizacji w terapii w grupie 113 dzieci z ciężkim zapaleniem płuc. Oprócz standardowego leczenia u 55 dzieci stosowano inhalację aerozolu terbutaliny, a 58 dzieci otrzymywało dożylnie chlorowoderek ambroksolu. Czas ustąpienia gorączki, kaszlu i podwyższonej częstości oddechów, zagęszczeń w obrębie klatki piersiowej i hospitalizacji dzieci był krótszy w grupie, która otrzymała ambroksol. Wskaźniki wymiany gazowej oraz nasilenie stanu zapalnego u dzieci leczonych ambroksolem były lepsze niż otrzymujących wziewnie terbutalinę. Zdaniem autorów wlewy chlorowodoru ambroksolu miały wysoką skuteczność kliniczną u dzieci z ciężkim zapaleniem płuc i mogły poprawić funkcjonowanie ich układu immunologicznego.

Korzystne wyniki uzyskano, stosując ambroksol w zapaleniach płuc u dzieci wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae*. Qiu i wsp. (21) dzieci zgłaszające się z powodu mykoplazmatycznego zapalenia płuc randomizowali do grupy leczonej standardowo podawaną dożylnie azytromycyną (n = 50) i do grupy badawczej (n = 50), która dodatkowo otrzymywała doustnie ambroksol. Odsetek poprawy był wyższy w grupie badawczej (94% vs. 86%), a po leczeniu wskaźniki stanu zapalnego (białko C-reaktywne [C-reactive protein, CRP] i prokalcytonina [procalcitonin, PCT]) były znacząco niższe w grupie badawczej niż kontrolnej. Podobne wyniki uzyskali Ni i wsp. (22), którzy przeprowadzili retrospektywną analizę grupy dzieci hospitalizowanych z powodu mykoplazmatycznego zapalenia płuc. Wyróżnili grupę kontrolną leczoną podawaną dożylnie azytromycyną (n = 51) i grupę badawczą, która dodatkowo otrzymywała doustnie ambroksol (n = 52). W grupie badawczej czas ustąpienia kaszlu i rzężeń płucnych, normalizacji temperatury ciała oraz hospitalizacji był znacząco krótszy niż w grupie kontrolnej. Po leczeniu grupa badawcza w porównaniu z grupą kontrolną miała istotnie niższe stężenie immunoglobulin (IgG, IgM, IgA i IgE) oraz wykładników stanu zapalnego (IL-6, interferon [IFN  $\gamma$ ], białko chemotaktyczne monocytów-4), natomiast wyższe wskaźniki czynności płuc. Po leczeniu aktywność aminotransferazy asparaginy, dehydrogenazy mleczanowej, kinazy kreatynowej i jej izoenzymu w grupie badanej były niższe niż w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów u dzieci z mykoplazmatycznym zapaleniem płuc dołączenie ambroksolu do azytromycyny poprawia efekt terapeutyczny, skraca proces rekonwalescencji i zmniejsza stopień uszkodzenia mięśnia sercowego. Może też poprawić stężenie immunoglobulin i czynność płuc oraz zmniejszyć stężenie czynników zapalnych.

Li i wsp. (23) retrospektywnie przeanalizowali grupę 85 dzieci hospitalizowanych z powodu ciężkiego zapalenia płuc otrzymującą terapię rutynową (n = 41) i grupę (n = 44) otrzymującą dodatkowo fentolaminę dożylnie w połączeniu z inhalacją aerozolu ambroksolu (1–2 razy dziennie po 15 mg przez 7 dni). Czas trwania kaszlu, gorączki, zmian osłuchowych, zagęszczeń w obrębie płuc oraz hospitalizacji był istotnie krótszy w drugiej grupie. W grupie tej również po leczeniu wskaźniki czynnościowe (natężona pojemność życiowa [forced vital capacity, FVC], szczytowy przepływ wydechowy [peak expiratory flow, PEF]) były wyższe, a wskaźniki stanu zapalnego (IL-10 i CRP) w surowicy w 2., 5. i 7. dniu leczenia – istotnie niższe niż w grupie rutynowej. Zdaniem autorów inhalacje z ambroksolu w połączeniu z fentolaminą mogą złagodzić objawy kliniczne u dzieci z ciężkim zapaleniem płuc, zmniejszyć reakcję zapalną organizmu i poprawiać funkcję płuc.

Xue i wsp. (24) w badaniu randomizowanym oceniali wpływ łącznego (!) stosowania 2 leków mukoaktywnych: dożylnie podawanej N-acetylocysteiny (NAC) i chlorowodorku ambroksolu (ambroksol) w nebulizacji na efekty leczenia w grupie 98 dzieci z zapaleniem płuc. W grupie obserwacyjnej (ambroksol + NAC) czas ustąpienia gorączki, kaszlu i objawów płucnych w grupie obserwacyjnej był istotnie krótszy niż w grupie kontrolnej (ambroksol). Po leczeniu stężenie CRP i PCT było niższe (p < 0,05), natomiast wskaźniki spirometryczne (FVC, nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu [forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>] i FEV<sub>1</sub>/FVC) wyższe. Wskaźniki badania gazometrycznego były korzystniejsze (parcjalne ciśnienie dwutlenku węgla [PaCO<sub>2</sub>] niższe, parcjalne ciśnienie tlenu [PaO<sub>2</sub>] i wysycenie tlenem hemoglobiny we krwi tętniczej [SaO<sub>2</sub>] wyższe), a stężenia głównych klas immunoglobulin (IgA, IgG, IgM) i składowej C3 dopełniacza wyższe w grupie obserwacyjnej niż w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów połączenie ambroksolu z NAC jest skuteczne w leczeniu zapalenia płuc u dzieci: łagodzi objawy kliniczne, zmniejsza stężenie czynników zapalnych oraz poprawia funkcję płuc i układu immunologicznego.

Chociaż nebulizacje ambroksolu i budezonidu (razem) nie są rekomendowane (preferowane podawanie sekwencyjne – jeśli uzasadnione), bywają jednak stosowane u dzieci, także bez rozpoznanej astmy, również w Polsce. Ich skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu zapalenia płuc u dzieci budzi jednak kontrowersje. Shen i wsp. (25) przeprowadzili przegląd systematyczny 10 chińskich publikacji dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat z zapaleniem płuc, w których wyłącznie ambroksol w nebulizacji otrzymywało 524 dzieci, zaś ambroksol wraz z budezonidem 522 dzieci. Metaanaliza wykazała iloraz szans (odds ratio, OR) wynoszący 1,61 dla większej skuteczności skojarzonej terapii inhalacyjnej w porównaniu z podawaniem samego ambroksolu. Na podstawie wyników metaanalizy autorzy twierdzą, że inhalacje budezonidu w połączeniu z ambroksolem w leczeniu zapalenia płuc u dzieci są skuteczniejsze niż inhalacje samego ambroksolu.

### Ambroksol u noworodków

Stymulacja wydzielania surfaktantu ma szczególne znaczenie u noworodków, zwłaszcza urodzonych przedwcześnie lub z zapaleniem płuc, stąd próby stosowania ambroksolu podawanego dożylnie lub w nebulizacji. Wziewne poda-

wanie ambroksolu zwłaszcza niemowlętom i noworodkom może wydawać się mało skuteczne ze względu na niską dawkę i pozycję obwodową. Warto jednak zauważyć, że duża część dawki leku zdeponowana w dużych drogach oddechowych i jamie ustnej jest połykana, podobnie jak przy podawaniu drogą doustną.

Yang i wsp. (26) przedstawili wyniki badania grupy 80 noworodków z zapaleniem płuc, które losowo podzielili na grupy leczoną konwencjonalnie (kontrolną) i obserwacyjną, otrzymującą dodatkowo ambroksol (2 razy po 7,5 mg w inhalacji). W grupie obserwacyjnej po leczeniu odnotowano istotną poprawę czynności płuc (wskaźniki krzywych spokojnego oddychania) w porównaniu z grupą kontrolną, czemu towarzyszył istotny spadek ekspresji czynników zapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-10), aktywacji szlaku NF- $\kappa$ B i wykładników apoptozy komórek.

Xiang i Wang (27) przedstawili wyniki badania, w którym noworodki z zespołem niewydolności oddechowej (*respiratory distress syndrome*, RDS) losowo podzielono na grupę leczoną ( $n = 50$ ) i grupę kontrolną ( $n = 50$ ). W grupie kontrolnej stosowano leczenie standardowe i wstrzyknięcie dużej dawki chlorowodoru ambroksolu (2 razy po 30 mg) przez 3 dni, podczas gdy tym w grupie leczonej dodatkowo podawano surfaktant płucny. Po 2, 6 i 12 godz. od podania leku w grupie leczonej ambroksolem  $\text{PaO}_2$  i pH wzrosły, a  $\text{PaCO}_2$  spadło w porównaniu z grupą kontrolną. Po 12 godz. od podania leków poprawa w zakresie nasilenia zmian w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej, wyników w skali Silvermana i gazometrii krwi była znacząco większa w grupie leczonej niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wyników pracy autorzy rekomendują terapię dużymi dawkami chlorowodoru ambroksolu w połączeniu z surfaktantem w leczeniu klinicznym RDS.

Xu i wsp. (28) w badaniu randomizowanym w grupie 56 wcześniaków (wiek 28–34 tygodni) podawali ambroksol odmiennymi drogami – w grupie eksperymentalnej dożylnie za pomocą mikropompy, a w grupie kontrolnej w nebulizacji. Po leczeniu stężenie 8-izo-PGP2 $\alpha$  w surowicy w grupie eksperymentalnej było znacznie niższe niż w grupie kontrolnej, a wskaźniki utlenowania ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$  i  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Czas tlenoterapii i do poprawy wydolności oddechowej oraz długość pobytu były znacznie krótsze niż w grupie kontrolnej. Autorzy podsumowali wyniki wnioskiem, że infuzja ambroksolu w leczeniu wcześniaków z RDS lepiej niż nebulizacja łagodziła objawy kliniczne, poprawiała wskaźniki gazów we krwi oraz łagodziła uszkodzenia lipidów komórek nabłonka pęcherzyków płucnych.

Te interesujące badania chińskie niewątpliwie zasługują na uwagę, choć wyniki niektórych z nich trzeba interpretować z dużą ostrożnością. Schematy terapeutyczne i dawki często odbiegają od tych stosowanych w świecie zachodnim. Niektóre artykuły, choć opublikowane w chińskich pismach mających IF, są niezbyt starannie napisane (np. mylenie dróg podawania), a prezentacja wyników nierzadko budzi wątpliwości (np. duża liczba bardzo korzystnych efektów w badaniu retrospektywnym z niezbyt dużą liczbą badanych). Zdaniem autora ich znaczenie można uznać za zbliżone do wyników badań przedklinicznych: wskazując pewne potencjalne perspektywy zastosowania wymagające potwierdzenia w bardziej rygorystycznie przeprowadzonych badaniach, które będą opublikowane w pismach uznawanych za renomowane.

## Podsumowanie

Obecność na rynku od ok. 50 lat oraz dowody z badań klinicznych potwierdzają, że ambroksol jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Podaje się go głównie w celu ułatwienia ewakuacji wydzieliny. Publikacje z ostatnich lat sugerują, że jego właściwość stymulowania wydzielania surfaktantu może być szczególnie korzystna zwłaszcza w schorzeniach obejmujących miąższ płucny. Miejscowe działanie znieczulające ambroksolu może zostać wykorzystane w leczeniu ostrych zakażeń dróg oddechowych, kiedy w początkowej fazie infekcji pojawia się często ból gardła czy dyskomfort w rzucie tchawicy, lek może też zmniejszać napadowy uporczywy kaszel. Podając ambroksol, trzeba pamiętać o prawidłowym nawodnieniu pacjenta, a cenne jest uzupełnienie terapii dobrze dobranymi technikami fizjoterapii. Leku nie należy stosować u osób ze zmniejszoną zdolnością odrzutowania lub ze znaczną obturacją dróg oddechowych. **Chociaż niektórzy uważają ambroksol za „starą” cząsteczkę, wciąż jest badany na całym świecie, aby lepiej określić praktyczne znaczenie jego pleiotropowej aktywności.**

## SUMMARY

### **Ambroxol – are we sure it's well known?**

Ambroxol has been present on the market for about 50 years, and many years of experience and evidence from clinical trials have confirmed that it is a safe, well-tolerated drug – in both adults and children. It is mainly used to facilitate the evacuation of secretions. Publications from recent years suggest that its property of stimulating surfactant secretion may be particularly beneficial, especially in diseases involving the lung parenchyma. The local anesthetic effect of ambroxol can be used in the treatment of acute respiratory infections, when in the initial phase of infection there is often a sore throat or discomfort in the tracheal projection, and it can also reduce paroxysmal persistent cough. Although ambroxol is considered by some to be an "old" molecule, it is still being studied worldwide to better determine the practical significance of its pleiotropic activity.

**Keywords:** ambroxol, cough, pneumonia, newborns.

**Słowa kluczowe:** ambroksol, kaszel, zapalenie płuc, noworodki.

## PIŚMIENNICTWO

1. Claeson P.C., Malmfors T., Wikman G., Bruhn J.G.: *Adhatoda vasica*: a critical review of ethnopharmacological and toxicological data. *J Ethnopharmacol* 2000; 72: 1–20.
2. Ganataid S., Panigrahi J.: In vitro biotechnological advancements in Malabar nut (*Adhatoda vasica* Nees): Achievements, status and prospects. *J Gen Eng Biotechnol* 2018; 16: 545–552.
3. Ahmadi E., Afrooghe A., Soltani Z.E. i wsp.: Beyond the lungs: Exploring diverse applications of bromhexine and ambroxol. *Life Sci* 2024; 353: 122909.
4. Kantar A., Klimek L., Cazan D. i wsp.: An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Mult Resp Med* 2020; 15: 511.
5. Deretic V., Timmins G.S.: Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15: 213–218.

6. ChPL Mucosolvan [dostęp: 30.10.2024].
7. Wang Z., Yang M., Chen X. i wsp.: Polypharmacology of ambroxol in the treatment of COVID-19. *Biosci Rep* 2023; 43(2).
8. Tarant B.J., Le Maitre C., Romero L. i wsp.: Mucoactive agents for adults with acute lung conditions: A systematic review. *Heart Lung* 2019; 48: 141–147.
9. Cazan D., Klimek L., Sperl A. i wsp.: Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 1211–124.
10. Kardos P., Beeh K.M., Sent U. i wsp.: Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19: 40.
11. Passali D., Zavattini G.: Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration* 1987; 51 Suppl 1: 52–59.
12. Su W., Dong Q., Jiao F.: Study on the Efficacy and Safety of Ambroxol Combined with Methylprednisolone in Patients with Acute Lung Injury. *BioMed Res Int* 2021; 5771101.
13. Chenot J.C., Weber P., Friede T.: Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2014; 13: 15–45.
14. Usuda M., Jwa S.C., Goto M. i wsp.: Risk of major birth defects after first-trimester exposure to carbocysteine and ambroxol: A multicenter prospective cohort study using counseling data for drug safety during pregnancy. *Congenit Anom* 2024; 64(3): 91–98.
15. Krenke K., Doniec Z., Mastalerz-Migas A. i wsp.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci – aktualizacja. *Lekarz POZ* 2022; 3: 173–192.
16. Krenke R., Chorostowska-Wynimko J., Dąbrowska M. i wsp.: Postępowanie w kaszlu u osób dorosłych – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. *Lekarz POZ* 2018; 6: 425–452.
17. Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H. i wsp.: German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Resp Med* 2020; 170: 105939.
18. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. i wsp.: Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021; 49(2): 155–169.
19. <https://www.researchandmarkets.com/reports> [dostęp: 30.10.2024].
20. Yu F., Li C., Liu M. i wsp.: Aerosol inhalation of ambroxol hydrochloride combined with terbutaline can promote recovery of children with severe pneumonia. *Am J Transl Res* 2021; 13(5): 5019–5026.
21. Qiu Y., Xu J., Yang Y. i wsp.: Effect of azithromycin combined with ambroxol hydrochloride on immune response to mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *Minerva Pediatr* 2022; 74: 626–628.
22. Ni Y., Fang M., Jiang J. i wsp.: Effect of azithromycin combined with ambroxol in children with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Am J Transl Res* 2023; 15(1): 202–212.
23. Li J., Wu H., Zhang J.: Efficacy of phentolamine combined with ambroxol aerosol inhalation in the treatment of pediatric severe pneumonia and its effect on serum IL-10 and CRP levels. *Transl Pediatr* 2022; 11(1): 33–40.
24. Xue A.L., Zhang H., Song S.S. i wsp.: Effects of N-Acetylcysteine combined with Ambroxol Hydrochloride on Clinical symptoms, CRP, and PCT in children with pneumonia. *Clinics* 2024; 79: 100476.
25. Shen H., Zhao X., Xu L.: Meta-analysis of the efficacy of budesonide and ambroxol hydrochloride inhalation in children with pneumonia and their effects on inflammatory response. *Heliyon* 2023; 9: e21105.
26. Yang Z., Xiao X., Huang Y. i wsp.: Effects and mechanisms of ambroxol inhalation (Mucosolvan®) in the treatment of neonatal pneumonia. *Pharmazie* 2017; 72: 604–607.
27. Xiang J., Wang P.: Efficacy of pulmonary surfactant combined with high-dose ambroxol hydrochloride in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Exp Therap Med* 2019; 18: 654–658.
28. Xu J.S., Li B.H., Xu Y.Q. i wsp.: Therapeutic effect of micropump intravenous infusion of ambroxol hydrochloride on respiratory distress syndrome in premature infants. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27: 5105–5118.

---

**Nadesłano:** 29.10.2024 r.

**Przyjęto do druku:** 5.11.2024 r.

**Adres do korespondencji:**

prof. dr hab. n. med. Henryk Mazurek  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju,  
Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy  
ul. Prof. Jana Rudnika 3B, 34-700 Rabka-Zdrój  
e-mail: hmazurek@igrabka.edu.pl



## This image shows a full page of a handwriting practice worksheet. It consists of approximately 20 horizontal rows. Each row is defined by two parallel dotted lines, creating a series of uniform gaps for writing. The lines are evenly spaced across the entire page, providing a guide for letter height and placement. There is no text or other markings on the page.

[illegible]

**Mucosolvan, 30 mg/5 ml, syrop;** 5 ml syropu zawiera 30 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*) **Wskazania do stosowania:** Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 2 razy w ciągu doby po 10 ml syropu. Dawka zalecana w przypadku ostrego stanu zapalnego dróg oddechowych oraz w początkowym okresie leczenia stanów przewlekłych, w pierwszych 14 dniach leczenia. Dzieci w wieku 6 do 12 lat: 2 do 3 razy w ciągu doby po 5 ml syropu. Dzieci w wieku 2 do 6 lat: 3 razy w ciągu doby po 2,5 ml syropu. Dzieci w wieku 1 do 2 lat: 2 razy w ciągu doby po 2,5 ml syropu. Powyższe dawkowanie zalecane jest w początkowym okresie leczenia; dawkowanie można zmniejszyć o połowę po 14 dniach leczenia. Sposób podawania: Syrop Mucosolvan można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków. Produktu nie należy podawać przed snem. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu chlorowodoru. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej. Dodatkowo w początkowej fazie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów mogą najpierw wystąpić niespecyficzne (prodromalne) objawy grypopodobne, takie jak: gorączka, uogólniony ból ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być błędnie leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu. W przypadku niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, produkt Mucosolvan może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie i następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek można spodziewać się gromadzenia metabolitów ambroksolu w organizmie. **Działania niepożądane:** Częstość występowania na podstawie konwencji MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych: Zaburzenia układu nerwowego: często - zaburzenia smaku; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często - niedoczulica gardła; Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko - reakcje nadwrażliwości, częstość nieznana - reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd. Zaburzenia żołądka i jelit: często - nudności, niedoczulica jamy ustnej; niezbyt często - biegunka, niestrawność, ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty; częstość nieznana - suchość w gardle; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko - wysypka, pokrzywka; częstość nieznana - ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 492 13 01, fax: +48 22 492 13 09; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Opella Healthcare Poland Sp. z o.o. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPLWMIpB nr:** R/1022 **Informacji w Polsce udziela:** Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, Tel. +22 280 00 00. {ChPL 04/2024}

**MUCOSOLVAN MINI, 15 mg/5 ml, syrop;** 5 ml syropu zawiera 15 mg ambroksolu chlorowodoru (*Ambroxoli hydrochloridum*). **Wskazania do stosowania:** Ostre i przewlekłe choroby płuc i oskrzeli przebiegające z zaburzeniem wydzielania śluzu oraz utrudnieniem jego transportu. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 2 razy w ciągu doby po 20 ml syropu. Dawka zalecana w przypadku ostrego stanu zapalnego dróg oddechowych oraz w początkowym okresie leczenia stanów przewlekłych, w pierwszych 14 dniach leczenia. Dzieci w wieku 6 do 12 lat: 2 do 3 razy w ciągu doby po 10 ml syropu. Dzieci w wieku 2 do 6 lat: 3 razy w ciągu doby po 5 ml syropu. Dzieci w wieku 1 do 2 lat: 2 razy w ciągu doby po 5 ml syropu. Powyższe dawkowanie zalecane jest w początkowym okresie leczenia; dawkowanie można zmniejszyć o połowę po 14 dniach leczenia. Sposób podawania: syrop Mucosolvan Mini można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków. Produktu nie należy podawać przed snem. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na ambroksolu chlorowodorek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i ostra uogólniona krostkowica (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) związanych ze stosowaniem ambroksolu chlorowodoru. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy postępującej wysypki skórnej (czasem związane z pojawieniem się pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie ambroksolu chlorowodorkiem i udzielić pacjentowi porady lekarskiej. Dodatkowo w początkowej fazie zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka u pacjentów mogą najpierw wystąpić niespecyficzne (prodromalne) objawy grypopodobne, takie jak: gorączka, uogólniony ból ciała, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel i ból gardła. Niespecyficzne objawy grypopodobne mogą być błędnie leczone za pomocą leków stosowanych w kaszlu i przeziębieniu. W przypadku niewydolności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby, produkt Mucosolvan Mini może być stosowany tylko po konsultacji z lekarzem. Tak jak w przypadku innych leków metabolizowanych w wątrobie i następnie wydalanych przez nerki, w przypadku ciężkiej niewydolności nerek można spodziewać się gromadzenia metabolitów ambroksolu w organizmie. **Działania niepożądane:** Częstość występowania na podstawie konwencji MedDRA: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych: Zaburzenia układu nerwowego: często: zaburzenia smaku; Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: często: niedoczulica gardła; Zaburzenia układu immunologicznego: rzadko: reakcje nadwrażliwości, częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy i świąd. Zaburzenia żołądka i jelit: często: nudności, niedoczulica jamy ustnej; niezbyt często: biegunka, niestrawność, ból brzucha, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wymioty; częstość nieznana: suchość w gardle; Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rzadko: wysypka, pokrzywka; częstość nieznana: ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry (w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka i ostra uogólniona krostkowica). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: +48 22 492 13 01, fax: +48 22 492 13 09; e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Produkt leczniczy wydawany bez przepisu lekarza - OTC. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Opella Healthcare Poland Sp. z o.o. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez URPLWMIpB nr:** 18296 **Informacji w Polsce udziela:** Opella Healthcare Poland Sp. z o.o., ul. Marcina Kasprzaka 6, 01-211 Warszawa, Tel. +22 280 00 00. {ChPL 04/2024}

## JEDYNE TAK KOMPLEKSOWE DZIAŁANIE NA WYKRZTUSZANIE<sup>1</sup>

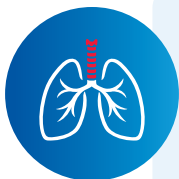
Działanie	Ambroksol <sup>2</sup>	Erdosteina <sup>3</sup>	Karbocysteina <sup>4</sup>
Sekretolityczne	✓	✓	✓
Sekretomotoryczne	✓	✓	✗
Stymulujące produkcję surfaktantu	✓	✗	✗
Zwiększanie stężenia antybiotyków w wydzielinie oskrzelowej	✓ <sup>I</sup>	✓ <sup>II</sup>	✗
Łagodzi ból gardła	✓	✗	✗

**Ambroksol wyróżnia się najbardziej zróżnicowanym mechanizmem działania spośród wszystkich leków mukoaktywnych.<sup>1</sup>**

Tabela porównuje substancje czynne na podstawie zasobów naukowych portalu Medycyna Praktyczna (Indeks Leków MP).

<sup>I</sup>Dotyczy amoksycyliny, cefuroksymu, erytromycyny.

<sup>II</sup>Dotyczy cefuroksymu.



**Ambroksol zwiększa stężenie niektórych antybiotyków w oskrzelach** (amoksycylina, cefuroksym, rifampicina<sup>5</sup> oraz erytromycyna<sup>1</sup>)



**Unikalną cechą ambroksolu jest stymulowanie wytwarzania surfaktantu**, który chroni przed infekcjami<sup>6,7</sup> i wspomaga transport wydzieliny z dróg oddechowych<sup>8</sup>.

## NOWE OPAKOWANIA ►►

**Bez dodatku cukru<sup>5</sup>**

**Bez dodatku alkoholu<sup>5</sup>**

**Znakomity profil bezpieczeństwa<sup>5</sup>**

- dobra tolerancja
- nie wykazano istotnych klinicznie niekorzystnych interakcji z innymi lekami



1. Rafał Pawliczak, Znaczenie leków mukoaktywnych w okresie pandemii COVID-19, Terapia, ROK XXVIII, e-REPRINT Z nr. 12, GRUDZIEŃ 2020

2. Ambroksol (ambroxol) opis substancji - Indeks Leków MP data wejścia: 16.10.2024 r.

3. Erdosteina (erdosteine) opis substancji - Lek Mukoaktywne - Index leków Medycyny Praktycznej data wejścia: 16.10.2024 r.

4. Karbocysteina (carbocisteine) opis substancji - Lek Mukoaktywne - Index leków Medycyny Praktycznej data wejścia: 16.10.2024 r.

5. ChPL Mucosolvan syrop 30mg/5ml 04/2024, ChPL Mucosolvan Mini syrop 15 mg/5ml 04/2024, ChPL Mucosolvan Inhalacje 15 mg/2 ml 04/2024

6. Kupaj A. et. al. Ambroksol – lek nie tylko na kaszel. Świat Medycyny i Farmacji. 2023. 06. 80-8

7. Cataldi M. Sblendorio V. Leo A. Piazza O: Biofilm-dependent airway infections: a role for Ambroxol? Pulm, Pharmacol, Ther. 2014;28: 98-108

8. Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. Ann Am Thorac Soc. 2015 May;12(5):765-74.

doi: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. PMID: 25742123; PMCID: PMC4418337.