

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичних технологій та менеджменту**  
**кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА У ПІДВИЩЕННІ РАЦІОНАЛЬНОСТІ  
ЗАСТОСУВАННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи  
Фс18(4,5з)мед-02а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Андрій БУРДУКАЛО

**Керівник:** асистент кафедри клінічної  
фармакології та клінічної фармації, к.мед.н.,  
Станіслав ЗІМІН

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармакології, к.мед.н., доцент Оксана РЯБОВА

**Харків – 2023 рік**

## АНОТАЦІЯ

Адекватне лікування кашлю є однією з найгостріших проблем охорони здоров'я у світі. Незважаючи на появу нових препаратів та постійне вдосконалення стратегій лікування та профілактичних заходів, ряд питань залишається невирішеним. Виявлено погану обізнаність пацієнтів щодо правильного використання відхаркувальних та муколітиків. Були запропоновані заходи щодо підвищення такої обізнаності.

*Ключові слова:* кашель, фармацевтична опіка, амброксол, ацетилцистеїн, побічна реакція, побічне явище

## ANNOTATION

Adequate treatment of cough is one of the most acute public health problems in the world. Despite the emergence of new drugs and the continuous improvement of treatment strategies and preventive measures, a number of issues remain unresolved. The poor awareness of patients about proper use mucolytics and expectorants was revealed. Measures to increase such awareness were proposed.

*Key words:* cough, pharmaceutical care, ambroxol, acetylcystein, adverse reaction, side effect

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури).....	8
1.1 Кашель – фізіологія та патологія та його клінічна характеристика.....	8
1.2. Симптоматичне лікування кашлю.....	17
Висновки до розділу 1.....	33
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	34
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	39
3.1 Аналіз опитування в аптеці.....	40
3.2 Обговорення результатів та практичні рекомендації для покращення результатів команди охорони здоров'я.....	47
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	51
ВИСНОВКИ.....	52
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	52

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПР – побічна реакція

ПЯ – побічне явище

БА – бронхіальна астма

BTS - Британське торакальне товариство

ХОЗЛ – хроничне обструктивне захворювання легенів

ERS – Європейське респіраторне товариство

ЕС – Європейський Союз

ГКС – глюкокортикоїди

GINA — Глобальна ініціатива по боротьбі з астмою

иГКС – інгаляційні глюкокортикоїди

ТБТ – трахеобронхіальне дерево

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЛЗ – лікарський засіб

ОТС – безрецептурні лікарські засоби

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Кашель дуже поширений як основна скарга для багатьох пацієнтів. Симптом кашлю викликається безліччю дуже різних хвороб респіраторних і нереспіраторних органів. Симптоматичне фармакологічне лікування має обмежену ефективність.. Тому лікування кашлю вимагає точного діагнозу для етіотропного лікування. Кашель часто є першим (але не обов'язково раннім) симптомом небезпечних для життя захворювань, таких як пухлини легенів або повторна емболія легеневої артерії. Так, у 2004 році Німецьке респіраторне товариство опублікувало науково-обґрунтовані рекомендації щодо лікування кашлю. Визначено гострий і хронічний кашель та надано алгоритми діагностичного обстеження. У 2010 році настанови було оновлено. У цьому огляді рекомендації, засновані на доказах (переважно слабкі докази або консенсусу). В Україні існують протоколи провізора, до яких входить протокол надання фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних лікарських засобів для лікування кашлю.

**Мета дослідження:** Метою дослідження стала оптимізація клініко-фармацевтичних аспектів ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Провести літературний огляд з питань епідеміології, сучасного уявлення про формування кашлю та хвороб, які він супроводжує, розвиток клінічної картини, рекомендації до терапії.
2. Розкрити проблеми ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів.
3. Провести анкетування відвідувачів аптеки з кашлем, що лікуються відхаркувальними лікарськими засобами та звернулися за їх придбанням.
4. Оптимізувати клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів.

5. Удосконалити алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачем аптеки при відпуску відхаркувальних лікарських засобів.

**Об'єкт дослідження:** клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів.

**Предмет дослідження:** оптимізація аспектів раціонального застосування відхаркувальних лікарських засобів; фармацевтична опіка при їх відпуску.

**Методи дослідження.** Анкетування відвідувачів аптек, статистична обробка інформації (використано програму «Statistica 8.0» та Microsoft Excel 2011) [56].

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведені в роботі дослідження є підставою для подальшого клініко-фармацевтичного вивчення, розробки і оптимізації аспектів надання фармацевтичної опіки при терапії кашлю відхаркувальними лікарськими засобами. За результатами досліджень оптимізовано клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів та удосконалено алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачем аптеки при їх відпуску.

**Елементи наукових досліджень.** У роботі вперше проведено анкетування відвідувачів аптеки з питань обізнаності щодо клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів, з урахуванням сучасних рекомендацій. Визначено прихильність пацієнтів до лікування кашлю, їх проінформованість про побічну дію, можливі взаємодії з деякими групами препаратів та раціональне використання. Слід зауважити, що високий показник прийшовся на пацієнтів з низьким рівнем комплаєнсу – 40 %, ці хворі систематично порушують схему лікування, забувають прийняти ліки, мають почуття незадоволення при необхідності дотримуватись режиму прийому. Було удосконалено алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачем аптеки при відпуску відхаркувальних лікарських засобів.

**Структура і обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота викладена на 52 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 1 таблицею, 15 рисунками. Список використаних джерел містить 54 найменувань, з них всі латиницею.

## РОЗДІЛ 1

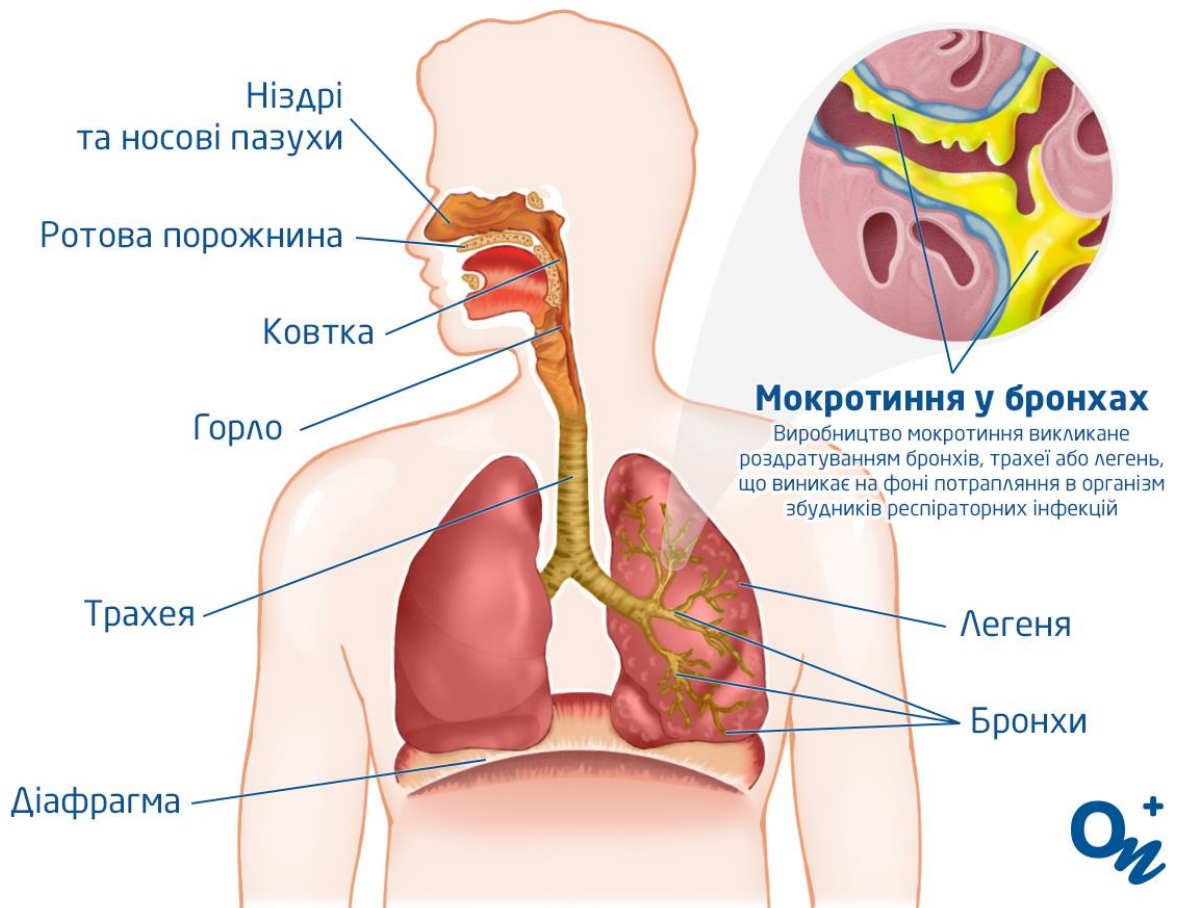
### СУЧАСНІ АСПЕКТИ РАЦІОНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

#### 1.1 Кашель – фізіологія та патологія та його клінічна характеристика.

Кашель є одночасно важливим фізіологічним рефлексом, що захищає дихальні шляхи, і частою скаргою, пов'язаною практично з усіма легневими та деякими позалегневими захворюваннями. Кашель також є фактором, що сприяє поширенню інфекційних захворювань, таких як туберкульоз. Крім того, кашель (гострий) через застуду є однією з найчастіших причин звернення до первинної ланки. Рефлекс характеризується складністю і пластичністю, викликається фізичними і хімічними подразниками. У дихальних шляхах, плеврі, перикарді та стравоході активуються рецептори подразнення та рецептори С-волокна. Потім імпульс передається в схему генератора кашлю стовбура мозку через блукаючі нерви. Існує також зв'язок із корою головного мозку, що дозволяє довільно контролювати як викликання, так і, в обмеженому ступені, гальмування кашлю [2]. Еферентна іннервація досягає ефektorних м'язів діафрагми, живота, міжребер'я, спини, а також м'язів гортані і верхніх дихальних шляхів). Мукоциліарний кліренс є основним засобом очищення бронхіальної системи. До певного ступеня, кашель може компенсувати порушення мукоциліарний кліренс (наприклад, викликаний наслідки куріння). Якщо мукоциліарний кліренс є пригнічення аспірації, неушкоджений кашель рефлекс ефективно захищає легені. однак, порушення кашльового рефлексу, напр. після інсульту, призводить до небезпечної для життя аспіраційної пневмонії. Здатність кашльового рефлексу очищати залежить від кількох умов: обструкції дихальних шляхів, спадання бронхів, об'єму легенів, функції дихальних м'язів і гортані, а також кількості та в'язкості слизу [3]. Кашель вважається продуктивним (вологим), якщо



кількість добового виділення становить не більше 30 мл (дві столові ложки). Мокрота може бути слизовою, серозною, гнійною або кров'яною. Також можна виготовити бронхіальні зліпки. Кашльова рефлекторна дуга складається з п'яти частин: 1) кашльових рецепторів; 2) відвідні нерви; 3) схема генератора кашлю стовбура мозку; 4) відвідні нерви; 5) ефекторні органи (м'язи) (рис. 1.1).



**Рис. 1.1. Кашльовий рефлекс.**

Підвищена чутливість кашльових ноцицепторів викликає патологічний кашель. Численні респіраторні та інші захворювання викликають підвищену чутливість кашльового нерва і, таким чином, викликають кашель. У значній кількості однак у клінічних випадках уражається лише чутливість кашльового нерва без іншої «специфічної» причини. Такі пацієнти страждають ідіопатичним кашлем.

Класифікація та часті причини кашлю.

Безліч різноманітних респіраторних та інших захворювань, що викликають кашель, вимагає класифікації як для діагностики, так і для лікування (рис. 1.2).

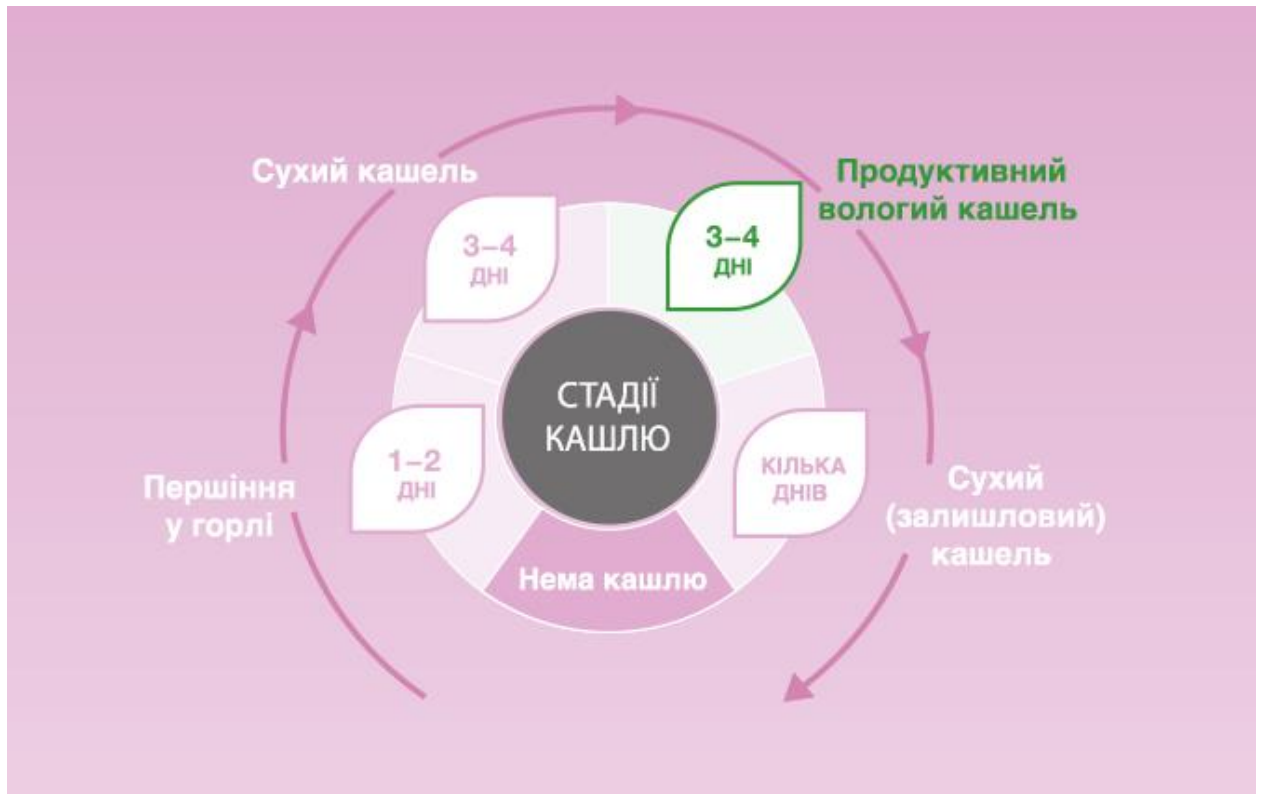


**Рис. 1.2.** Гострий і хронічний кашель

Кашель як симптом відносять до різних захворювань і класифікують як гострий (триває 18 тижнів) або хронічний (триває 0,8 тижнів). Звичайно, ці обмеження довільні. Гострий кашель (внаслідок звичайної застуди) зазвичай триває лише 2–3 тижні. Різні гострі інфекції (наприклад, *Mycoplasma pneumoniae* та аденовіруси), однак, можуть викликати кашель, який триває 8 тижнів; наприклад, *Bordetella pertussis* може викликати кашель, який триває 3 місяці. У здорових людей гострі інфекції верхніх і/або нижніх дихальних шляхів, що є найчастішою причиною кашлю, проходять самостійно. Для встановлення діагнозу зазвичай достатньо історії хвороби та фізичного огляду, а для лікування — безрецептурних (безрецептурних) засобів. Однак кілька особливих обставин вимагають негайної повної діагностики гострого кашлю (таблиця 3).

Навпаки, негайне діагностичне обстеження є важливим для всіх пацієнтів із хронічним (тривалістю 0,8 тижнів) кашлем; слід негайно провести рентгенографію грудної клітки та перевірку функції легень. Це узгоджується з рекомендаціями в усіх опублікованих рекомендаціях щодо кашлю [4–7].

Якщо рентгенограма грудної клітки виявляється непереконливою, перевірка функції легенів не показує жодних ознак і кашель є єдиним симптомом, завжди буде важко встановити діагноз.



**Рис. 1.3.** Стадії гострого кашлю (при ГРВІ).

Алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів. Сінна лихоманка, періодичний або постійний алергічний риніт, часто в поєднанні з синуситом, кон'юнктивітом, фарингітом і ларингітом, також можуть викликати гострий кашель. Зазвичай для цих захворювань характерний свербіж очей і горла [12].

Переміжна астма, алергічна або інфекційна, може викликати гострий кашель.

Аспірація стороннього тіла, найчастіше у дітей віком 1–3 роки, а також у літніх, слабких пацієнтів, викликає гострий кашель із відхаркуванням стороннього тіла або постійну бронхіальну обструкцію з подальшим хронічним кашлем.

Гостра інгаляційна інтоксикація Нещасні випадки на виробництві, пожежі та нюхання розчинників або клею можуть призвести до токсичного набряку легенів, гострої інтерстиціальної пневмонії та бронхіоліту з повторним появою кашлю, часто після інтервалу без дискомфорту та кашлю тривалістю 6–48 годин. Слід негайно розпочати лікування високою дозою інгаляційного кортикостероїду (f100 вдихів за 24 години).

Постінфекційний кашель зберігається через 0,3 тижні після гострої, часто вірусної інфекції дихальних шляхів, і зникає через 0,8 тижнів. Пошкодження епітелію після інфікування *V. par-tussis* або *M. pneumoniae* або транзиторне посилення бронхіальної гіперреактивності (BHR), яке пізніше стихає спонтанно, є причиною постінфекційного кашлю. В останньому випадку ефективним є короткий курс лікування БА (інгаляційні кортикостероїди або b2-адренергічні засоби [4]).

Стійкий ЧМТ із подальшим хронічним кашлем без обструкції повітряного потоку описується як кашльова астма (див. далі). У цьому випадку необхідне тривале лікування інгаляційними кортикостероїдами.

Причиною гострого кашлю слід вважати пневмонію. Також можливою причиною гострого кашлю є плеврит. [14, 15]. Брадикардія, пов'язана з гострою появою атріовентрикулярної (AV) блокади II–III, може значно зменшити ударний об'єм, викликаючи застій у легенях і кашель. Передсердна екстрасистоля може викликати гострий кашель [16].

Які рідкісні причини: посилення чутливості кашльового нерва після захворювань може викликати хронічний кашель.

#### Хронічний бронхіт

Всесвітня організація охорони здоров'я визначає хронічний (необструктивний) бронхіт як наявність кашлю та мокротиння більшість днів протягом приблизно 3 місяців протягом двох років поспіль без інших причин. Багато пацієнтів, які страждають від хронічного кашлю, відповідають цим критеріям. З терапевтичної точки зору ця діагностика є корисною, лише якщо можна визначити очевидну причину (тобто паління або вплив на роботі),

можливе припинення та повністю виключено інші причини хронічного кашлю. Хоча курці зі стажем куріння часто страждають від кашлю та мокротиння, але рідко скаржаться на них, хронічний бронхіт рідко є приводом для відвідування клініки проти кашлю.

#### Хронічна обструктивна хвороба легень

За визначенням, пацієнти з фенотипом хронічного обструктивного бронхіту хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) страждають від кашлю та мокротиння. Хронічний кашель є поширеним симптомом ХОЗЛ. На відміну від простого хронічного бронхіту (див. раніше), неповне оборотне обмеження повітряного потоку, виміряне за допомогою спірометрії, є обов'язковою умовою для діагностики ХОЗЛ.

Астма та інші еозинофільні респіраторні захворювання Астма часто є причиною хронічного кашлю [17]. Сухий кашель може викликати або посилити напад астми. Кашльовий варіант астми характеризується сухим кашлем і БХР. Хрипи, задишка та бронхіальна обструкція відсутні. Хронічний кашель із доведеним ВНР може бути підтверджений як варіант астми лише за умови лікування астми (інгаляційне кортикостероїдів або  $\beta_2$ -адренергіків) усуває кашель [10, 18–24]. Еозинофільний бронхіт характеризується хронічним кашлем і еозинофілією мокротиння за посиланням на програму HERMES: У здорових людей кашель, пов'язаний із застудою, проходить самостійно, зазвичай триває 2–3 тижні. Безрецептурні ліки підходять. Антибіотики не впливають на природний перебіг цього захворювання. N При гострій інгаляційній інтоксикації негайно призначити високі дози ІГКС (f100 вдихів за 24 год). N Задишка, серцебиття та гострий кашель є ознаками лівої серцевої недостатності, атріовентрикулярної блокади та/або емболії легеневої артерії. Лікування кашлю у дорослих відсутність ВНР. Він реагує на лікування інгаляційними кортикостероїдами [25, 26].

Пухлини легенів Кашель є найпоширенішим симптомом пухлин легень [27]. Якщо пацієнт із хронічним кашлем (тобто тривалістю 0,8 тижня) не приймає інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), слід

виконати рентгенографію грудної клітки негайно. Крім того, щоб виключити пухлину легенів, кожному пацієнту з нез'ясованим хронічним кашлем слід провести бронхоскопію в кінці діагностичного алгоритму (рис. 2). Кашель через захворювання верхніх дихальних шляхів. Хронічний риніт і синусит (риносинусит) [28] часто супроводжуються заднім (тобто постназальним крапельним) і/або переднім слизово-гнійним дренажем, закладеністю носа, болем в обличчі, тиском і/або повнотою та зниженням чутливості. запаху. Хронічний риносинусит може виникати з або без поліпозу носа та алергічного грибкового риносинуситу відповідно. Хронічний фарингіт і ларингіт [29] і хронічні ураження зовнішнього слухового проходу [30] також можуть викликати хронічний кашель.

Дисфункція голосових зв'язок. Повторювані довільні інспіраторні (іноді також експіраторні) приведення голосових зв'язок можуть викликати прочищення горла, сухий кашель, хрипи та задишку. Дисфункція голосових зв'язок може імітувати астму і часто вражає молодих жінок [31]. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба. Кашель викликається або рефлекторно, через рефлюкс у глотку та гортань, ларингофарингеальний рефлюкс), або мікроаспіраціями [32] аерозолізованого шлункового соку. Кашель внаслідок рефлюксу може виникати з печією або без неї [9] і не обов'язково збігається з рефлюкс-езофагітом (неерозивна рефлюксна хвороба). Таким чином, золотим стандартом діагностики рефлюксу є потрійний датчик, 24-годинний рН-зонд і імпедансний рН-зонд. Останній дозволяє діагностувати як кислотний, так і слабокислий рефлюкс. Таким чином, аерозолізований шлунковий сік, який, ймовірно, відіграє вирішальну роль, можна виміряти безпосередньо глотковим рН-зондом. Оскільки рН-зонди мають обмежену чутливість, часто недоступні та погано переносяться, лікування високими дозами (2640 мг) інгібіторів протонної помпи протягом 13 місяців можна проводити як альтернативу, таким чином підтверджуючи або виключаючи діагноз рефлюксного кашлю [33]. ] (рис. 2). Однак однозначних доказів ефективності пригнічення кислотності в рандомізованих

контрольованих дослідженнях немає. У деяких випадках можливе хірургічне лікування (*funduplicatio*) [34, 35], але ніякі критерії відбору для хірургічного втручання, засновані на даних, ще недоступні.

Медикаментозний кашель. Приблизно 10% жінок і 5% чоловіків кашляють під час прийому інгібіторів АПФ [36], що підвищує чутливість кашльового рефлексу. Терапевтичний (антигіпертензивний, серцевий або нефропротекторний) ефект лікування інгібіторами АПФ можна замінити антагоністами рецепторів ангіотензину II, які не викликають кашель частіше, ніж плацебо.

Інфекції. У дорослих кашлюк є рідкісною причиною хронічного кашлю, але був описаний навіть без попередньої фази гострої інфекції. Зокрема, пацієнти, які нещодавно контактували з хворими від гострого коклюшу слід перевірити на наявність антитіл. Однак інтерпретація результатів складна. Після гострої ексудативної фази інфекції (прийом протягом 10 днів) прямий посів *Bordetella* більше неможливий, і антибіотики не матимуть впливу на кашель або на природний перебіг інфекції. Хронічний кашель є типовим симптомом туберкульозу і був одним із ключових діагностичних критеріїв у дорадіографічний період. Хронічний кашель через захворювання серця. Крім хронічної лівої серцевої недостатності (кашель зазвичай виникає під час фізичного навантаження або положення лежачи), атріовентрикулярна блокада II–III, ендокардит [37] і серцева аритмія [38, 39] можуть спричинити хронічний кашель, пов'язаний із застоєм легенів. Крім того, слід враховувати хронічний кашель як побічну дію кардіологічних препаратів, включаючи інгібітори АПФ,  $\beta$ -блокатори (у пацієнтів з BHR) та аміодарон (викликаючи альвеоліт). Дифузне паренхіматозне захворювання легень і системні захворювання з дифузним ураженням легень Крім задишки, сухий кашель є найпоширенішим симптомом дифузного паренхіматозного захворювання.

Захворювання легень (DPLD). Деякі форми дифузного паренхіматозного захворювання легенів викликають кашель на настільки ранній стадії, що DPLD можна пропустити при звичайній рентгенографії грудної клітки. Таким чином,

очевидно «нормальна» рентгенограма грудної клітки та спірометрія не виключають раннього захворювання легенів з кашлем. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (HRCT) може встановити діагноз. Більшість системних аутоімунних захворювань можуть призвести до ураження легень і спричинити кашель (наприклад, синдром Шегрена, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія та васкуліти). Однак хронічний кашель при DPLD також може бути наслідком лікування або інфекції. Кашель через інгаляційні явища. Хронічний кашель виникає, якщо аспіроване чужорідне тіло затримується в бронхіальній системі (зазвичай у дітей 1–3 років) або через хронічне повторюване вдихання їжі (рідин) внаслідок дисфагії при основних неврологічних захворюваннях. (наприклад, бульбарний параліч, хвороба Паркінсона [40] і міастенія гравіс). Інші причини включають трахеально-стравохідну фістулу, вади розвитку, розсічення ший (рак голови та ший) та регургітацію при важкій гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі. Синдром реактивної дисфункції дихальних шляхів (RADS) виникає після короточасного інтенсивного вдихання парів, диму або газів [41] ( зазвичай через нещасні випадки на виробництві) і часто переростає у важку астму. Немуківісцидозні бронхоектази та трахеобронхомалія Бронхоектази можуть бути пропущені на хестрадіографії. Золотим стандартом діагностики є ХКТ. Бронхоектатична хвороба зазвичай викликає продуктивний кашель з виділенням великої кількості секрету і часто кровохаркання. Трахеобронхомалія викликає хронічний кашель внаслідок контакту між передньою та задньою стінками bronchus intermedius або трахеї [42, 43]. Муковісцидоз Муковісцидоз - це аутосомно-рецесивне спадкове захворювання. Абортивні форми можуть проявлятися в дорослому віці вперше кашлем, бронхіальними інфекціями та бронхоектазами.

Ізольоване орфанне захворювання дихальних шляхів Ізольоване орфанне захворювання дихальних шляхів зазвичай виникає у пацієнтів віком до 40 років. Це може призвести до експіраторного бронхіального колапсу та



необоротної центральної обструкції дихальних шляхів. Кашель часто є основним симптомом (табл. 6).

#### Апноє сну

Пацієнти з апноє уві сні часто скаржаться на хронічний кашель [44].

Психогенний (звичний) кашель За визначенням, чутливість кашльового рефлексу не підвищується у пацієнтів з психогенним кашлем, але це важко надійно виміряти. Завжди існує ризик неправильного діагностування мультикаузального або ідіопатичного кашлю як психогенного.

#### Хронічний ідіопатичний кашель

Незважаючи на обширні діагностичні процедури, основні причини (наприклад, рефлюкс, астма тощо) підвищеної чутливості кашльового рефлексу (якщо вимірюється стандартизованим тестуванням на капсаїцин або лимонну кислоту) неможливо визначити у 18% пацієнтів із хронічним постійним кашлем (жінки: чоловіки 52:1) [45]. Діагностика кашлю

Застосування діагностичних алгоритмів часто дозволяє поставити попередній діагноз, який повинен бути підтверджений успішним лікуванням. Тому невдача може вимагати подальшого дослідження на основі алгоритму. Також слід враховувати багатопричинний кашель, який потребує комбінованого лікування. 1 та 2 наведено алгоритми діагностики гострого та хронічного кашлю, відповідно.

## 1.2. Симптоматичне лікування кашлю

Завжди слід шукати причинно-наслідкове лікування. Однак, якщо такий підхід неможливий (наприклад, гостра респіраторна вірусна інфекція) або виявиться ефективним лише з відстрочкою (наприклад, туберкульоз), можна розглянути симптоматичне лікування замість причинного лікування кашлю або як доповнення до нього. Симптоматичне лікування спрямоване на одну або декілька з п'яти частини кашльової рефлекторної дуги. Ефекти можуть бути протусивним (посилення кашлю та відхаркування) або протикашльовим.

Фізіотерапія кашлю. Незважаючи на те, що фізіотерапія є клінічною рутинною як у стаціонарному, так і в амбулаторному лікуванні [47], а також у реабілітації, доказів ефективності фізіотерапії при кашлі бракує. Фізіотерапія спрямована на: 1) посилення відхаркування за допомогою ефективних технік відкашлювання у пацієнтів з продуктивним, але неефективним кашлем; 2) придушити самовільний непродуктивний кашель; 3) проінструктувати пацієнта щодо використання фізіотерапевтичного обладнання, яке покращує відхаркування, наприклад capella1 (DHD Healthcare, Wampsville, NY, USA), Flutter1 (Desitin/Scandipharm VarioRaw SA, Birmingham, AL, USA) та RC Cornet1 (BoniCur, Eastcote, UK).

### Фармакотерапія

Відхаркувальні засоби зменшують подразнення кашльових рецепторів накопиченим слизом через «відкашлювання» і є найпоширенішими препаратами, що використовуються для респіраторних захворювань у Німеччині (наприклад, амброксол і N-ацетилцистеїн). Через відсутність відповідних методів ефективність важко оцінити. Що стосується відносної ефективності різних відхаркувальних засобів, то в опублікованій літературі існують суперечливі або непослідовні дані [48]. Рекомендується симптоматичне застосування відхаркувальних засобів для полегшення кашлю при виділенні в'язкого секрету (ХОЗЛ і бронхоектатична хвороба). Багато пацієнтів також повідомляють про позитивну суб'єктивну ефективність застосування самолікування гострого бронхіту.

Комбіновані фітопрепарати дозволяють скоротити тривалість гострого кашлю при застуді [49, 50]. При муковісцидозних бронхоектазах інгаляційна дорназа полегшує кашель. Вважається, що інгаляційні антихолінергічні засоби (тобто іпратропіум і тіотропіум) зменшують утворення слизу; однак їх протикашльовий ефект не є послідовним [51]. Теофілін і b2-адренергічні препарати дійсно підвищують мукоциліарний кліренс, але не є ефективними для полегшення кашлю.

Ліки, що впливають на кашель (табл. 1.1).

1. Муколітичні засоби прямої дії:
  - 1.1. Ацетилцистеїн
2. Муколітичні засоби непрямої дії:
  - 2.1. Амброксол
  - 2.2. Бромгексин
  - 2.3. Карбоцистеїн
3. Муколітичні засоби експекторанти:
  - 3.1. Гвайфенезин
  - 3.2. Ердостеїн
  - 3.3. Алтея лікарська
  - 3.4. Листя евкаліпту
  - 3.5. Подорожник великий
  - 3.6. Корінь солодки
  - 3.7. Листя плюща
4. Комбіновані муколітичні лікарські засоби
5. Ненаркотичні протикашльові засоби:
  - 5.1. Бутамірат
  - 5.2. Окселадин
  - 5.3. Преноксдіазин
6. Комбіновані протикашльові засоби

Таблиця 1.1.

**Інформація для пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів**

№ з/п	Розділ Державного формуляра п'ятого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
1	Муколітичні засоби прямої дії п.4.6.1 розділу “Пulьмонологія. Лікарські засоби”	Лікування ацетилцистеїном треба починати з невеликих доз (100-200 мг), тому що ефект великих доз може приводити до вираженої гіперсекреції

№ з/п	Розділ Державного формуляра п'ятого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
		<p>Ацетилцистеїн може викликати легеневі кровотечі, порушувати функцію печінки та нирок, у хворих на бронхіальну астму - викликати бронхоспазм</p> <p>Ацетилцистеїн протипоказаний в I триместрі вагітності, в подальшому застосовується тільки за суворими показаннями під контролем лікаря</p> <p>При пероральному прийомі ацетилцистеїну антибіотики треба приймати через 2 години</p>
2	<p>Муколітичні засоби непрямої дії</p> <p>п.4.6.2 розділу "Пульмонологія. Лікарські засоби"</p>	<p>Бромгексин та амброксол можуть підвищувати активність трансаміназ печінки</p> <p>Бромгексин та амброксол не сумісні з лужними розчинами, з препаратами, які містять кодеїн, з холінолітиками</p> <p>Амброксол збільшує ступінь проникнення антибіотиків в бронхіальний секрет та слизову бронхів</p> <p>Амброксол протипоказаний в I триместрі вагітності</p> <p>Карбоцистеїн не призначають особам з ерозивно-виразковими ураженнями шлунково-кишкового тракту</p>
3	Експекторанти	Відхаркувальні лікарські засоби не можна поєднувати з препаратами, які гальмують кашльовий рефлекс (проти кашльові засоби

№ з/п	Розділ Державного формуляра п'ятого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
	п.4.6.4 розділу “Пульмонологія. Лікарські засоби”	<p>центральної та периферичної дії), та з антигістамінними лікарськими засобами I покоління, які згущують мокротиння</p> <p>Відхаркувальні засоби не призначають одночасно з лікарськими препаратами, які зневоднюють організм пацієнта (сечогінні, проносні тощо)</p> <p>Відхаркувальні лікарські засоби рефлекторної дії (термопсис, терпінгідрат, істод, алтей) при перевищенні дози можуть викликати блювання і протипоказані при захворюваннях шлунку (гастрит, виразкова хвороба)</p> <p>Відхаркувальні лікарські засоби необхідно запивати достатньою кількістю лужної рідини; рекомендується випивати додатково до фізіологічної норми 1,5-2 л рідини для компенсації фізіологічних втрат</p> <p>Відхаркувальні лікарські засоби не призначають лежачим хворим</p> <p>Клінічний ефект відхаркувальних лікарських засобів, зазвичай, спостерігається не раніше 6-7 доби лікування</p> <p>В перші 2-3 доби прийому відхаркувальних лікарських засобів кашель та виділення</p>

№ з/п	Розділ Державного формуляра п'ятого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
		<p>мокротиння можуть підсилитися, що свідчить про ефективність препарату</p> <p>При передозуванні або тривалому прийомі лікарських засобів, які містять йодиди (калію йодид, натрію йодид), можливий розвиток йодизму: риніт, кропив'янка, набряк Квінке; можливі явища гіпертіреозу - тахікардія, тремор, підвищена збудженість, безсоння, діарея (у осіб віком понад 40 років)</p> <p>Лікарські засоби, які містять йодиди, протипоказані при вагітності, гострих запальних процесах, захворюваннях щитовидної залози</p> <p>За наявності гострого запального процесу перевагу віддають відхаркувальним лікарським засобам рослинного походження;</p> <p>Рослинні відвари та настої (солідки, алтею, анісу, чебрецю) чинять не тільки відхаркувальну дію, але й сприяють регенерації пошкодженої слизової бронхів за рахунок вмісту мікроелементів, вітамінів і біогенних стимуляторів</p>
4	<p>Ненаркотичні протикашльові засоби</p> <p>п.4.7.2 розділу “Ппульмонологія. Лікарські засоби”</p>	<p>Протикашльові лікарські засоби, які містять бутамірат, не призначають дітям до 2-х років, в період вагітності та годування грудьми</p> <p>При прийомі високих доз або вживанні протягом тривалого часу лікарських засобів, які</p>

№ з/п	Розділ Державного формуляра п'ятого випуску	Інформація для пацієнта/представника пацієнта щодо особливостей застосування лікарських засобів
		<p>містять бутамірат, можливо зниження артеріального тиску, блювання, діарея, а в особливо важких випадках - виражене пригнічення ЦНС та дихання</p> <p>Лікарські засоби, які містять окселадин, бутамірат, не можна поєднувати з алкоголем внаслідок високого ризику пригнічення ЦНС (млявість, сонливість, запаморочення) та дихання</p> <p>Не призначають водіям та особам інших професій, які потребують підвищеної уваги</p> <p>Таблетки, які містять преноксдіазин, треба ковтати не розжовуючи, оскільки вони можуть викликати оніміння, втрату чутливості слизової рота і глотки</p> <p>При прийомі преноксдіазину може спостерігатися сухість в роті і глотці, його не застосовують у осіб з низьким артеріальним тиском, а також у дітей віком до 6 років</p> <p>Лікарські засоби, які містять глауцин, можуть викликати зниження артеріального тиску, їх не призначають пацієнтам з артеріальною гіпертензією, гострим інфарктом міокарда, дітям до 4 років.</p>

Вважається, що «покриваючи» рецептори кашлю в горлі, послаблюючі засоби мають протикашльовий ефект. Сиропи від кашлю, льодяники та краплі,

а також мед поділяють цукор як загальний інгредієнт. Ефективність, якщо така є, обмежена часом до контакту цукру з рецептором, який зазвичай становить 20–30 хв. Системні адренергічні препарати для зменшення закладеності носа популярні в США, але практично не використовуються в Німеччині та інших частинах країни. Європа. Фіксовані комбінації зі старими, антихолінергічними та центрально ефективними антигістамінними препаратами (наприклад, хлорфеніраміном або дексбромфеніраміном) недоступні в Європі. Крім того, докази для їх ефективності у рандомізованих контрольованих дослідженнях недостатні. Антибіотики ефективні лише проти кашлю, викликаного бактеріальною інфекцією, що характеризується виділенням гнійної мокроти (наприклад, гнійний бронхіт, бронхоектатична хвороба, загострення ХОЗЛ, гнійний риніт і синусит). При гострому бронхіті антибіотики не показані. Інгаляційні та назальні кортикостероїди та пероральні антагоністи лейкотрієну полегшують кашель при астмі, еозинофільному бронхіті, постінфекційному кашлі, спричиненому VHR, та риніті. Місцеві анестетики відключають електрофізіологічну активність у рецепторах і відвідних нервах (наприклад, під час бронхоскопії). Вони все частіше використовуються поза призначенням для ідіопатичного кашлю та в паліативній медицині [52].

Препарати, що впливають на центральний механізм кашлю (проти кашльові засоби), включають системно застосовуваний морфін або кодеїн, а також природні та синтетичні похідні (тобто декстрометорфан, дигідрокодеїн, носкапін і пентоксиверин). Деякі лікарські трави, які не викликають звикання (чебрець, чебрець і росичка), заявляють про центральні проти кашльові властивості, хоча це не доведено клінічними дослідженнями. Опіати рекомендовані для ефективного симптоматичного лікування сухого виснажливого кашлю [53]. Вони мають обмежену ефективність у лікуванні кашлю, спричиненого поширеним холодний [54].

У звичайний день фармацевт/провізор працює з багатою кількістю пацієнтів з кашлем. Кашель можна розділити на три категорії: гострий (тобто,



що триває менше трьох тижнів), підгострий (тобто, що триває від трьох до восьми тижнів) і хронічний (тобто, що триває довше, ніж вісім тижнів).

Муколітики - це препарати, що відносяться до класу мукоактивних засобів. Вони впливають на шар слизу, що вистилає дихальні шляхи, з метою підвищення його очищення. Слиз є першою лінією захисту різних епітеліїв нашого тіла від шкідливих патогенів. Його робота також передбачає захист епітелію від подразників, що викликають роздратування в шлунково-кишковому тракті. У ньому міститься набір білків, таких як імуноглобуліни, різні глікопротеїни і навіть деякі антимікробні ферменти, такі як лізоцим. Перехресне з'єднання полімерних гелеутворюючих муцинів головним чином визначає біофізичні властивості слизу. Цей шар дуже захищає від бактерій через пригнічення їх росту та запобігання утворенню біоплівки. Слизовий шар також працює як фізичний бар'єр проти подразників дихальних шляхів і запобігає втраті рідини. Відхаркуваний слиз називається харкотинням.

Кількість слизу в нашому організмі регулюється головним чином двома механізмами, якими є клітини, що виділяють слиз, і мукоциліарний ескалатор. Келихоподібні клітини слизових оболонок і підслизових залоз дихальної, шлунково-кишкової та репродуктивної систем відповідають за секрецію слизу, а мукоциліарний ескалатор відповідає за очищення слизу до глотки, звідки він зрештою виділяється мокротою. кашльовий рефлекс. Однак існують умови, коли це регулювання порушується.

При таких захворюваннях, як ХОЗЛ і астма, хронічне подразнення дихальних шляхів призводить до гіперсекреції слизу. Надмірне утворення слизу перевантажує механізми мукоциліарного кліренсу, що призводить до накопичення надлишку слизу. Це призводить до утворення слизових пробок, які ще більше знижують кліренс. Дихальні шляхи реагують виділенням надлишку медіаторів запалення, намагаючись усунути обструкцію. На жаль, це лише погіршує стан, оскільки в'язкість слизу збільшується, що призводить до подальшого зниження кліренсу, а також до початку запалення та фіброзу. Цей стан лише погіршується, оскільки цей статичний слиз заражений такими

бактеріями, як *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Таким чином, починається порочне коло, яке незмінно закінчується гострим загостренням стану. Класичні муколітики, такі як N-ацетилцистеїн, показані в таких станах, оскільки вони зменшують в'язкість слизу та підвищують його текучість, тим самим покращуючи його очищення [1].

При таких станах, як кістозний фіброз, секреція слизу порушується, і, таким чином, виділення дихальних шляхів містять переважно ниткоподібні полімери актину та ДНК, отриману із запальних клітин. Ці виділення також густі та в'язкі, і часто стають мішенню бактерій. Тут корисний інший клас муколітиків, які націлені на полімери ДНК.

Механізм дії

Муколітики діляться на дві підгрупи:

1. Класичні муколітики
2. Пептидні муколітики

Класичні муколітики:

Дисульфідні зв'язки є будівельними блоками багатьох складних білків, включаючи слиз. N-ацетил-L-цистеїн (NAC), прототип препарату цього класу, зберігає відновлювальну здатність і працює за механізмом тіол-дисульфідного обміну. Полімери муцину мають залишки цистеїну по всій структурі. Дисульфідні зв'язки закріплюються на цих залишках, що забезпечує зшивання полімеру. Вільна тіольна група в структурі NAC гідролізує дисульфідні зв'язки, приєднані до залишків цистеїну. Ця реакція порушує тривимірну структуру слизу, зменшуючи S-S-зв'язок до S-H (сульфгідрильного) зв'язку, роблячи його нездатним закріпити складну структуру білка.[1] До цієї підгрупи входять

N - Ацетилцистеїн

Поряд із згаданою вище муколітичною дією N-ацетилцистеїн також має протизапальні та антиоксидантні властивості. Ці агенти допомагають зменшити активні форми кисню та медіатори запалення, які викликають ураження дихальних шляхів.

### Карбоцистеїн

Карбоцистеїн також збільшує об'єм мокротиння, що забезпечує додатковий відхаркувальний ефект. Він дуже безпечний і ефективний для астматиків, оскільки не подразнює дихальні шляхи.[2] Він може бути показаний для зниження ХОЗП (гострого загострення хронічного обструктивного захворювання легень) через його властивість значно зменшувати бактеріальне навантаження на дихальні шляхи таких пацієнтів.[3] Легеневі інфекції були причетні до 70% усіх випадків ГХОЗЛ.

### Ердостеїн і Фудостеїн

Це нові препарати, які є похідними тіолу і мають додаткову антиоксидантну та протикашльову дію. Вони мають сульфгідрильну групу в своєму активному метаболіті, який називається Met-1, який діє під час респіраторного вибуху нейтрофілів.[4] Ердостеїн також продемонстрував значний ефект потенціювання антибіотиків. У звітах також зазначено, що він захищає альфа-1 антитрипсин.[5]

### Пептидні муколітики

На відміну від класичних муколітиків, пептидні муколітики зберігають захисні муцини. Пептидні муколітики націлені на полімери ДНК і ланки F-актину, які мають тенденцію до збільшення в гнійних виділеннях. Тому пептидні муколітики, призначені для зменшення в'язкості слизу шляхом деполімеризації полімерів ДНК або мережі F-актину, які часто присутні в гнійних виділеннях, дуже корисні при таких станах, як кістозний фіброз.

### Дорназе Альфа

Дорназа альфа виявляє муколітичний ефект шляхом деполімеризації полімерів ДНК. Він спричиняє помірне підвищення ОФВ1 (об'єм форсованого видиху через 1 секунду) у пацієнтів із муковісцидозом.[6]

### Тимозин $\beta$ 4

Муколітичний ефект тимозину  $\beta$ 4 зумовлений його впливом на F-актин. F-актин виробляється у великій кількості в гнійних виділеннях і підвищує в'язкість завдяки своїй ниткоподібній природі. Таким чином, тимозин може

мати значення для розщеплення гною в дихальних шляхах шляхом деполімеризації цих ниток.[7]

#### Призначення

N-ацетилцистеїн можна вводити перорально, внутрішньовенно та місцево у формі небулайзера. Незважаючи на те, що місцевий спосіб запропонував перевагу активації механізму мукоциліарного кліренсу разом із індукцією кашльового рефлексу, пероральний шлях пропонує набагато кращу переносимість [8]. Це обговорюється далі в розділі «Побічні реакції». Пероральна доза від 200 до 600 мг на добу рекомендована для лікування мукообструктивних розладів.[9] Безпека для вагітних жінок і дітей була добре доведена.[10]

Рекомендована доза дорнази альфа становить 2,5 мг у формі небулайзера 1-2 рази на день для пацієнтів з муковісцидозом.[6] Докази свідчать про покращення ФЖЕЛ і ОФВ1 вже через три дні після початку терапії. Стандартну терапію муковісцидозу, як-от антибіотики та фізіотерапію грудної клітини, слід продовжувати разом із препаратом. Дітям усіх вікових груп і підліткам рекомендовані однакові дози та спосіб введення. Раннє призначення немовлятам і дітям раннього віку з діагнозом муковісцидоз, навіть якщо немає клінічних ознак або симптомів захворювання, показало користь.[11] Незважаючи на обмежені дані щодо безпеки Дорнази альфа під час вагітності, не повідомлялося про вплив на плід на моделях тварин, які отримували дози, значно вищі за максимальну рекомендовану дозу для людини.

Карбоцистеїн застосовують у вигляді перорального препарату в дозах від 750 мг двічі на день до 4,5 г один раз на день. Докази свідчать про те, що більш висока концентрація активних сполук була досягнута шляхом прийому препарату вночі.[2]

Ердостеїн застосовують перорально, дози можуть коливатися від 600 до 900 мг. Однак у пацієнтів літнього віку з хронічним захворюванням печінки дозу слід обережно титрувати, оскільки в цих випадках повідомлялося про підвищення концентрації в плазмі та період напіввиведення [5].

### Побічні ефекти

Найчастішими побічними ефектами перорального N-ацетилцистеїну є блювання та діарея. Після 16-18 днів застосування N-ацетилцистеїну частота блювання та діареї зросла на 50% і 43,5% відповідно.[9][12] Підвищення артеріального тиску, респіраторний дистрес, біль у грудях, лихоманка, ректальна кровотеча, головний біль, гіпотонія, млявість і шкірна алергія, як повідомляється, виникають менш ніж у 5% випадків. Аерозольний N-ацетилцистеїн погано переноситься через його подразливу дію та дуже неприємний запах, який може викликати блювоту. Висока частота анафілактичних реакцій спостерігається у пацієнтів, яким внутрішньовенно вводять N-ацетилцистеїн.[13]

Найпоширенішими побічними реакціями при застосуванні Дорнази альфа є ларингіт, зміна голосу та висип порівняно з плацебо. Іншими менш значущими побічними ефектами були фарингіт, біль у грудях і кон'юнктивіт. Ці побічні ефекти були здебільшого минуцями і, як повідомлялося, не були настільки серйозними, щоб призвести до відміни лікування або вимагати зміни дозування. Повідомлень про анафілактичні реакції на дорназу альфа на сьогоднішній день не надходило. У всіх дослідженнях приблизно від 2 до 4% пацієнтів, які отримували дорназу альфа, виробляли сироваткові антитіла до препарату, клінічне значення яких ще належить визначити [6].

При застосуванні карбоцистеїну повідомлялося про легкий дискомфорт у шлунку, виразку шлунка та фіксовані висипання від препарату.[2]

У пацієнтів, які отримували ердостеїн, повідомлялося про епігастралгію, головний біль, еритему та нудоту, останні два з яких призвели до припинення лікування.[5]

### Протипоказання

Через схильність до блювання N-ацетилцистеїн протипоказаний пацієнтам із пептичною виразкою. Він також протипоказаний пацієнтам із варикозним розширенням вен стравоходу та розривом Меллорі-Вейса через

аналогічні причини. Його слід суворо уникати пацієнтам, у яких у минулому була анафілактична реакція на препарат.

Єдиним протипоказанням для дорнази альфа є відома гіперчутливість до препарату в минулому або гіперчутливість пацієнта до продуктів клітин яєчників китайського хом'яка (СНО).[14]

Карбоцистеїн протипоказаний пацієнтам з активною виразкою шлунка.[2]

#### Моніторинг

Після 400 мг пероральної дози N-ацетилцистеїну розрахована максимальна концентрація в плазмі склала 3,47 мг/л, для досягнення якої знадобилося 30 хвилин. Об'єм розподілу для N-ацетилцистеїну коливається від 0,33 до 0,47 л/кг. Через 4 години після внутрішньовенного введення було виявлено, що 50% препарату зв'язується з білками плазми. N-ацетилцистеїн піддається інтенсивному метаболізму першого проходження в стінці кишечника та печінці при пероральному введенні, що призводить до приблизно 6-10% біодоступності. Більша частина цього препарату виводиться не нирками, а нирками виводиться лише 30% [9].

Дослідження на тваринах показали мінімальну системну абсорбцію дорнази альфа після вдихання аерозолу. Вдихання навіть дуже високих доз (10 мг тричі на день) не призвело до значного підвищення концентрації ДНКазу в сироватці крові [15]. Вважається, що будь-яке невелике системне поглинання, яке відбувається, пов'язане з білком і виводиться з організму без значного накопичення в тканинах.[16][17] Це означає, що для пацієнтів, які отримують цей препарат, необхідний мінімальний або відсутній моніторинг. Після інгаляції дози дорнази альфа у дозі 2,5 мг середня концентрація мокротиння становила 2 мкг/мл протягом перших 15 хвилин, а через 2 години концентрація впала до 0,6 мкг/мл. Період напіввиведення з легенів на тваринних моделях за розрахунками становив приблизно 11 годин. У приматів біодоступність становила менше 2% [17].

Карбоцистеїн демонструє кінетику однокомпаратментної відкритої моделі після абсорбції та досягає максимальної концентрації в плазмі через 1–1,7 години. Препарат частково метаболізується в печінці, і до 60% препарату виводиться нирками в незміненому вигляді.[2]

Після перорального прийому ердостеїн досягає максимальної концентрації в плазмі через 1,4 години та має подібний період напіввиведення. Він містить дві сульфгідрильні групи, які заблоковані. Вони вивільнюються лише після метаболізму в печінці, що дає цінну властивість не впливати на слиз, що вистилає шлунок. Не було повідомлено про значне накопичення препарату.[5]

#### Лікарські взаємодії

Пероральний N-ацетилцистеїн не можна застосовувати з активованим вугіллям, оскільки 3 г препарату адсорбує 54,6% препарату, а 6 г препарату адсорбує 96,2% препарату, що помітно знижує його ефективність.[9]

N-ацетилцистеїн забезпечує місцевий захист від токсичних метаболітів внутрішньовенного циклофосфану для уретри, сечового міхура, сечоводів і нирок при пероральному введенні разом з ним.[18]

Докази свідчать про те, що N-ацетилцистеїн може запобігти кардіоміопатії, спричиненій доксорубіцином, на тваринних моделях при одночасному застосуванні.

Було показано, що дорназа альфа значно потенціює антибіотичну дію тобраміцину та амікацину проти багатьох штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* [6].

Застосування ердостеїну з амоксициліном у пацієнтів із гострим інфекційним загостренням хронічного бронхіту призводило до підвищення концентрації антибіотика в мокроті, що призводило до більш раннього та більш вираженого полегшення клінічних симптомів порівняно з плацебо.

Повідомлялося про більш високу концентрацію амоксициліну в мокроті пацієнтів із гострим інфекційним загостренням хронічного бронхіту при його одночасному застосуванні з ердостеїном [5].

## Токсичність

N-ацетилцистеїн має широкий терапевтичний індекс. Однак помилки дозування призвели до випадків токсичності. Вони частіше виникають при внутрішньовенному введенні препарату. Повідомляється про випадок, коли 23-річній жінці вводили навантажувальну дозу, що в десять разів перевищує рекомендовану.[13] Ця доза призвела до тромбоцитопенії, гемолізу, гострої ниркової недостатності та, зрештою, смерті. Інше дослідження, однак, показало, що пероральне введення N-ацетилцистеїну, який зазвичай використовується у пацієнтів із слизово-обструктивними захворюваннями, є безпечнішим, ніж внутрішньовенний шлях, і помилки дозування набагато менш імовірні [19]. Дослідження показали, що пероральні дози до 30 г/день протягом трьох днів дуже добре переносилися, з незначними побічними ефектами, такими як блювота та діарея.[12]

Завдяки короткому періоду напіввиведення та поганому системному всмоктуванню дорназа альфа є препаратом, який відносно добре переноситься. Токсичність дорнази альфа не призвела до опромінення моделей тварин дозами, які у 180 разів перевищували максимальну рекомендовану дозу для людини в дослідженнях інгаляційного введення однієї дози [14].

Моделі на тваринах не виявили жодної клінічно значущої токсичності ердостеїну навіть після введення дуже великих доз препарату [5].



## **Висновки до розділу 1.**

1. Кашель є одночасно важливим фізіологічним рефлексом, що захищає дихальні шляхи, і частою скаргою, пов'язаною практично з усіма легеневими та деякими позалегеневими захворюваннями, з якою провізор стикається щодня в своїй роботі.
2. Для лікування кашлю існує певна кількість лікарських засобів, серед яких найбільш ефективними є відхаркувальні та муколітики. Але лікування лише кашлю не може біти досить ефективним без урахування його причини, особливо у випадку хронічного кашлю.
3. Для підвищення ефективності та безпеки лікування кашлю необхідні глибокі та всебічні знання у провізора та ретельна та всебічна співпраця з пацієнтом.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Анкетування в аптеці: опитування проводилося в усній формі на базі аптеки «Мед Сервіс» м. Чернігів, протягом липня-грудня 2022 року. Було опитано 56 відвідувачів аптеки, але 40 були взяті для остаточного аналізу (решта 16 не змогли представити необхідну інформацію в анкеті). Основний контингент – відвідувачі міської поліклініки, а також населення прилеглих мікрорайонів тощо. Респонденти відбиралися методом випадкової вибірки. У дослідженні брали участь респонденти, які отримували препарат за для лікування сухого або гострого кашлю. Ці дослідження були додатково оброблені за допомогою комп'ютерних програм для статистичної обробки.

#### Анкета

#### «Застосування відхаркувальних лікарських засобів»

**1. Ваш вік**

- |                                |                                |
|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> 18-30 | <input type="checkbox"/> 45-60 |
| <input type="checkbox"/> 30-45 | <input type="checkbox"/> 60+   |

**2. Ваша стать**

- |                                 |                                   |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Жіноча | <input type="checkbox"/> Чоловіча |
|---------------------------------|-----------------------------------|

**3. Як часто Ви приймаєте муколітичні або відхаркувальні лікарські засоби?**

- однократно
- повторно
- постійно
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**4. У зв'язку з чим Ви застосовуєте муколітичні або відхаркувальні лікарські засоби?**

- Сухий кашель
- Вологий кашель
- Гострий кашель

Хронічний кашель

Ваш варіант \_\_\_\_\_

**5. Хто здійснював підбір муколітичних або відхаркувальних лікарських засобів?**

Лікар

Провізор

Сам/сама

Ваш варіант \_\_\_\_\_

**6. Чи приймали Ви одночасно кілька муколітичних або відхаркувальних лікарських засобів?**

Так

Ні

**7. Хто приймав рішення про одночасний прийом декількох муколітичних або відхаркувальних лікарських засобів?**

Я самостійно

Лікар

Фармацевт

Ваш варіант \_\_\_\_\_

**8. Чи допоміг Вам препарат?**

Добре

Помірно

Слабо

Не допоміг

Ваша думка \_\_\_\_\_

**9. Як Ви дізналися про препарат?**

Лікар

Фармацевт

Знайомі

Реклама

Ваш варіант \_\_\_\_\_

**10. Як Ви дізналися, про спосіб застосування, дозування, кратність прийому?**

- Лікар
- Фармацевт
- Знайомі
- Реклама
- Інструкція
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**11. Як часто Ви приймаєте муколітичні або відхаркувальні лікарські засоби?**

- Менше 1 разу на місяць
- 2-3 рази на місяць
- 1-2 рази на тиждень
- 3-4 рази на тиждень
- Постійно
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**12. Чи є у Вас хронічні захворювання або хронічні стани?**

- Ні, немає
- Цукровий діабет
- Виразкова хвороба
- Бронхіальна астма
- Хронічне обструктивне захворювання легенів
- Ішемічна хвороба серця
- Гастроезовагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)
- Хронічна хвороба нирок
- Хронічна печінкова недостатність
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**13. Коли останній раз було загострення хронічного захворювання, хронічного стану перед застосуванням лікарського засобу?**

- Менше тижня
- За 2-3 тижні
- За місяць
- За 3-6 місяці
- За 6-12 місяців
- Більше року
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**14. Чи погіршився стан хронічного захворювання після прийому лікарського засобу?**

- Так
- Ні
- Не знаю
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**15. Чи знаєте Ви, що у лікарських препаратів існують побічні реакції, побічні ефекти?**

- Так
- Ні

**16. Чи знаєте Ви про побічні реакції, побічні ефекти Вашого лікарського засобу?**

- Так
- Ні

**17. Чи проявлялися у Вас побічні реакції, пов'язані з прийомом препарату?**

- Так
- Ні
- Не знаю

**18. Які з перелічених нижче симптомів у вас були після прийому лікарського засобу?**

- Головний біль

- Запаморочення
- Біль у шлунку
- Біль у кишківнику
- Зміна артеріального тиску (підвищення або зниження)
- набряки
- Нефропатія (проблеми з нирками, болісність, погіршення функцій, загострення хронічних захворювань нирок)
- Надмірне відходження мокротиння
- Шкірний висип
- Сухість у роті
- порушення діурезу
- Ваш варіант \_\_\_\_\_

**19. Чи знаєте Ви про правила застосування муколітичних або відхаркувальних лікарських засобів?**

- Так  Ні

**20. Чи виконуєте Ви правила застосування муколітичних або відхаркувальних лікарських засобів?**

- Так  Ні

**21. Ви провітрюєте приміщення?**

- Так  Ні

**22. Яка температура в приміщенні де Ви працюєте/від?**

- Менше 18
- 18-19
- 20-22
- Більше 22

**23. Яку кількість рідини Ви вживаєте щодня?**

- Менше 1 л
- 1-2 л
- Більше 2 л

## РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### 3.1 Аналіз опитування в аптеці

Демографічна структура респондентів.

Під час анкетування було опитано 56 осіб, для аналізу відібрано 40 анкет, які були повністю заповнені. Середній вік респондентів становив 30 років, мінімальний – 18, максимальний – 59 років. В опитуванні брали участь трохи більше жінок (60%), ніж чоловіків (40%).

Тривалість кашлю у структурі респондентів була такою: до 3 днів – 30% (12 осіб), від 3 до 10 днів – 45% (18 осіб), більше 10 днів – 25% (10 осіб) (Рис. 3.1) . Таким чином, більшість пацієнтів мають тривалість кашлю від 3 до 10 днів, що зумовлено тим, що протягом трьох перших днів більшість пацієнтів очікували, що це нездужання «пройде самостійно», а вже коли воно ще продовжувалася – звернулися по допомогу до аптеки.

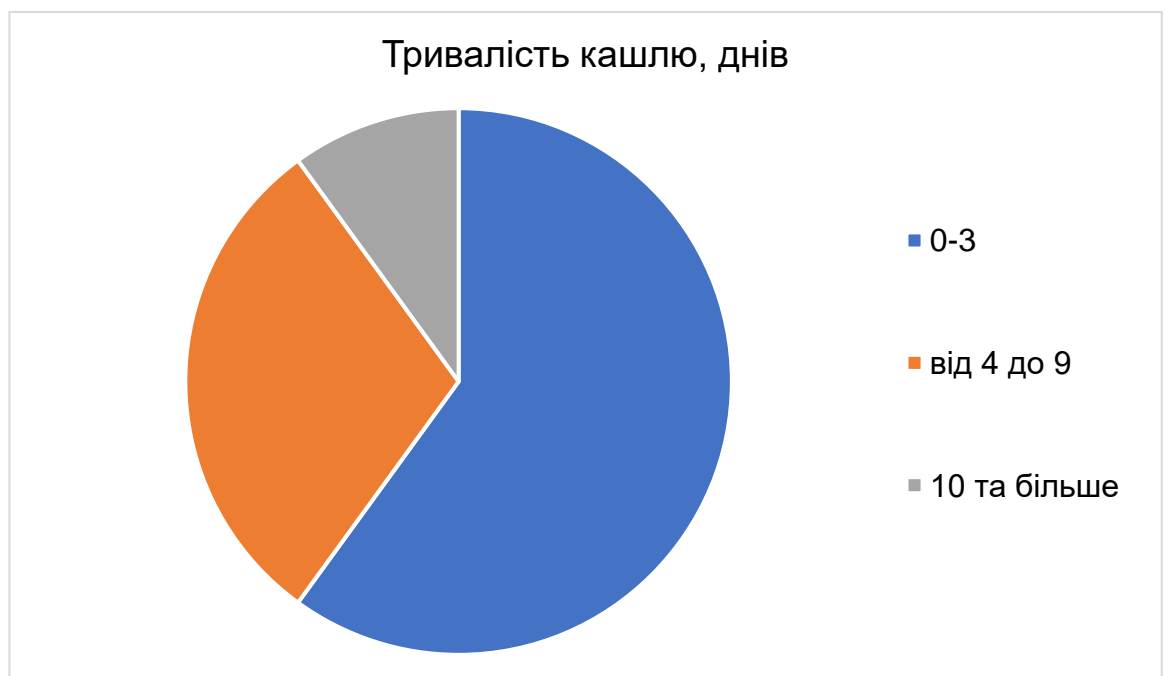


Рис 3.1. Тривалість кашлю.

Важним параметром для раціонального вибору та застосування кашлю є тип кашлю: в нашому дослідженні було виявлено, що переважна більшість респондентів мала продуктивний кашель з відходженням мокротиння – 28 (70%) пацієнтів, 12 (30%) пацієнтів мала непродуктивний (сухий) кашель (рис. 3.2.).

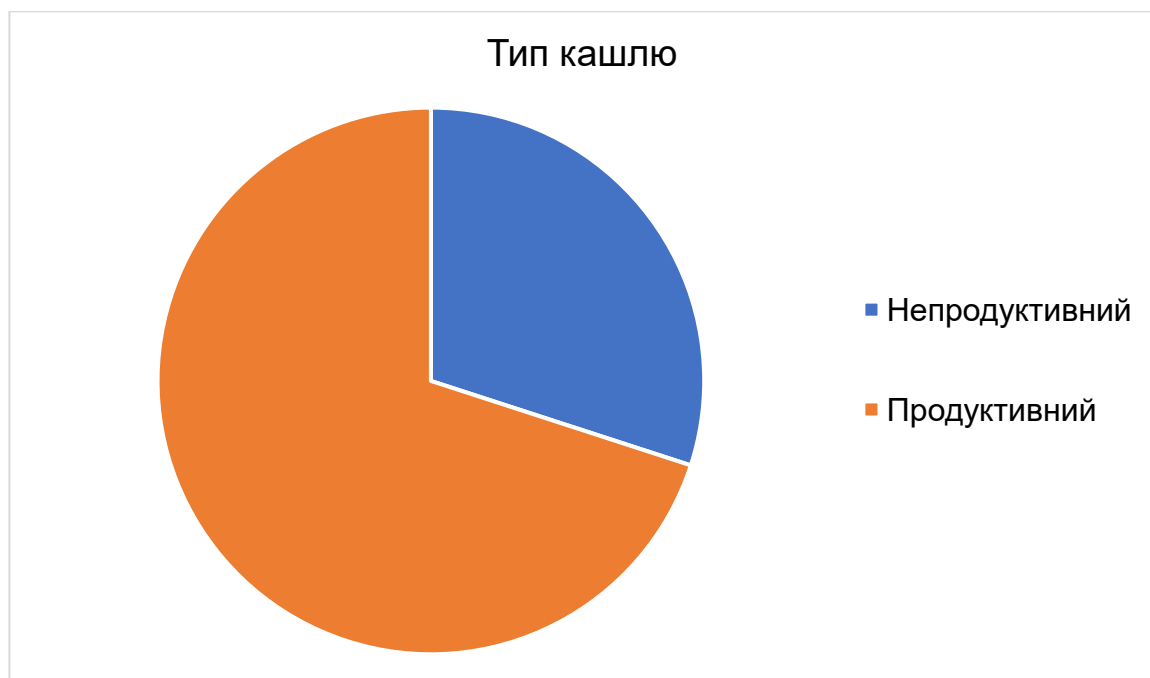


Рис. 3.2. Тип кашлю.

Для лікування свого захворювання опитані пацієнти використовували всі групи препаратів– муколітичні засоби прямої дії, муколітичні засоби непрямої дії, муколітичні засоби експекторанти, комбіновані муколітичні лікарські засоби, ненаркотичні протикашльові засоби. Серед них найчастіше використовували амброксол (30%), ацетилцистеїн (17%), листя плющу (12%) та подорожнику (13%), решта 28% використовували комбіновані ЛЗ (рис. 3.3).



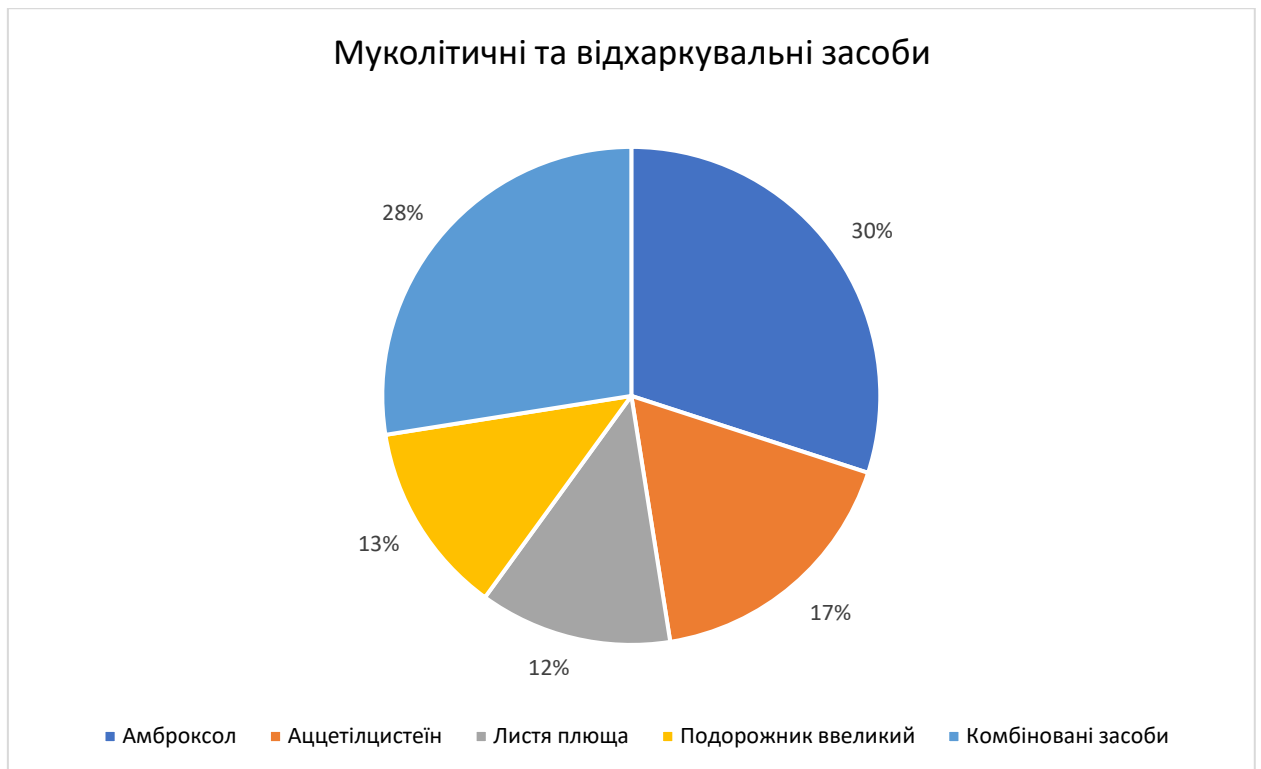


Рис. 3.3. Лікарські засоби, що застосовувались для лікування кашлю

Таким чином, монокомпонентні ЛЗ загалом використовували 72%, багатоконпонентні – 28% (рис. 3.4.).

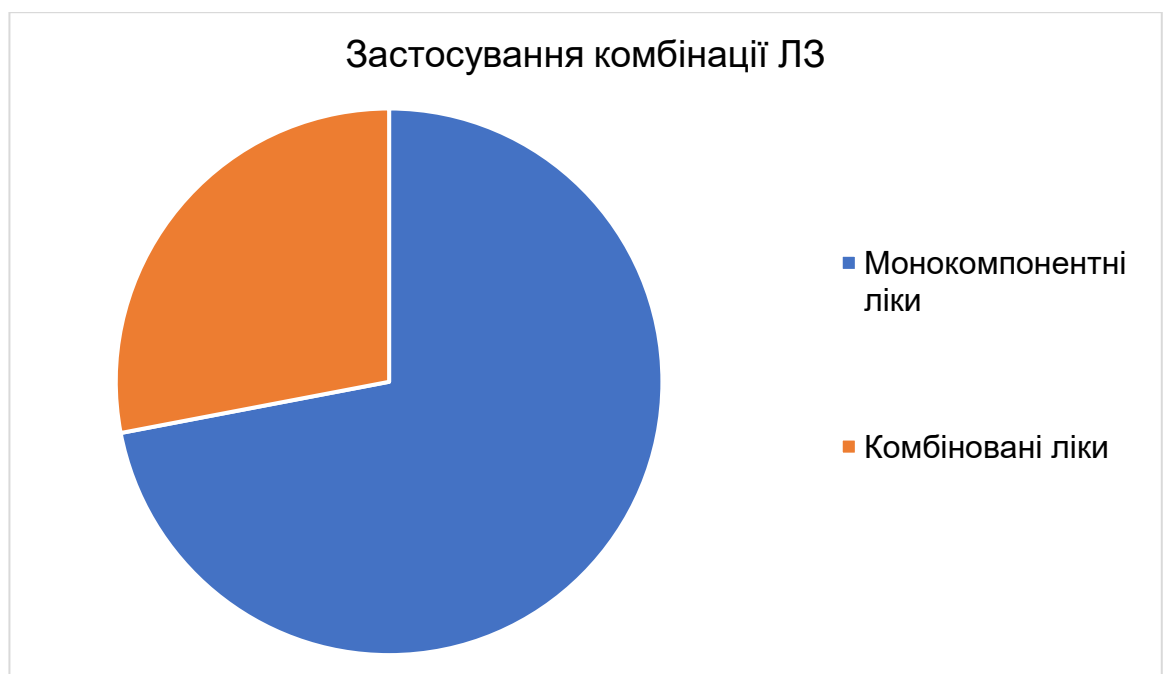


Рис 3.4. Використання фіксованих комбінацій.

Відомо, що для підвищення ефективності відхаркувальних ЛЗ необхідно пити достатню кількість рідини (не менше 1500 мл, якщо немає протипоказань). Згідно з нашими дослідженнями, цю процедуру виконували лише 32% пацієнтів, а решта 68% не робили цього, що має суттєвий вплив на фармакокінетику препаратів для ТБТ (рис. 3.5).



Рис. 3.5. Використання достатньої кількості рідини.

Пацієнти також оцінювали комфорт використання відхаркувальних та муколітичних ЛЗ. Отримано такі дані: 75% пацієнтів вважали використання ЛЗ зручними, а 25% – незручними. Серед причин дискомфорту були такі: необхідність багатократного прийому ліків, 40% респондентів зазначили, що соромляться користуватися ЛЗ у громадських місцях/в оточенні сторонніх людей і в зв'язку з цим доводилося або відтягувати час застосування ЛЗ до пропуску наступної дози, або шукати відокремлене місце для прийому ЛЗ, необхідність наявності рідини для пиття та навіть необхідність наявності посуду для пиття рідини (рис. 3.6).

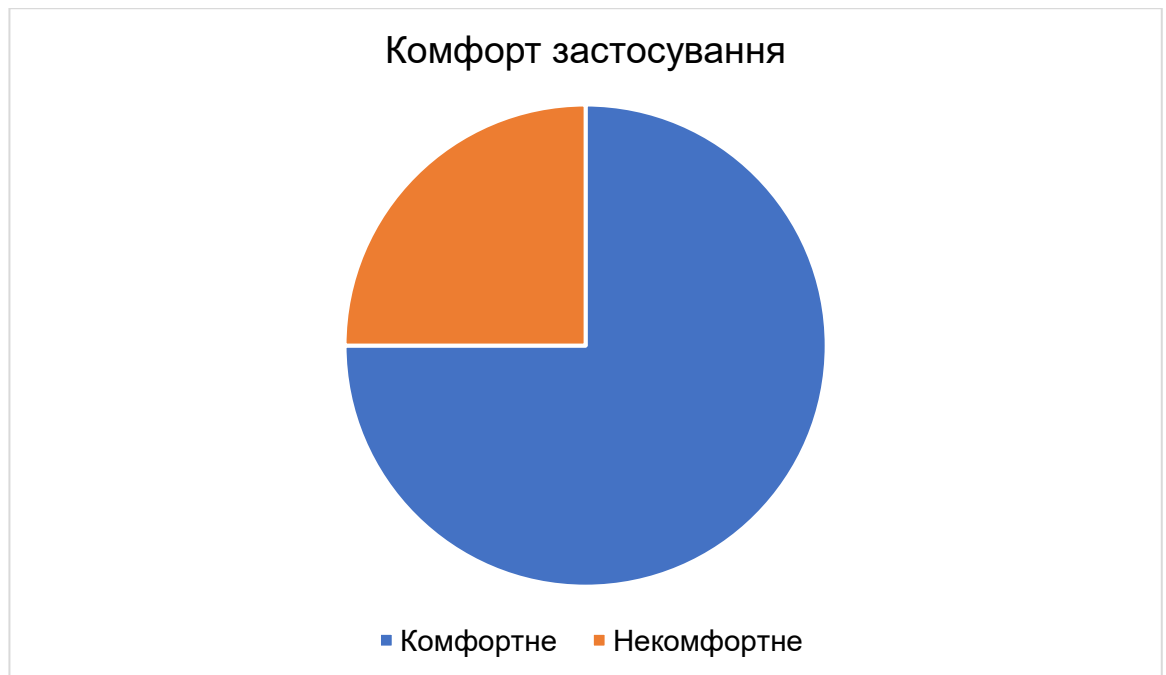


Рис 3.6. Комфорт використання.

Крім первинного навчання пацієнта, критично важливо перевірити навички пацієнта в майбутньому, щоб переконатися, що він правильно використовує засоби доставки ліків до ТБТ, оскільки під впливом різних факторів (характер, пам'ять, інтелект, середовища пацієнта, медіа та інформації в Інтернеті), навіть при правильному У початковій освіті можна змінити використання сучасних засобів доставки ліків до ТБТ з виправленням цих помилок у майбутньому. Виправлення вже виправлених помилок складніше і займає більше часу з більшим ризиком негативного результату.

Для успішної боротьби з кашлем необхідна обізнаність пацієнта про лікарську речовину. Важливою складовою успішного контролю кашлю є також моніторинг ПР/ПЯ, що також потребує знання препарату пацієнтом, оскільки пацієнтам у більшості випадків доводиться самостійно виявляти ПР/ПЯ при амбулаторному лікуванні.

Респонденти нашого дослідження в 60% випадків знали основні характеристики препаратів, а решта 40% респондентів такої інформації не мали (рис. 3.7). Ті респонденти, які знали основні характеристики використовуваного препарату, отримали цю інформацію з кількох джерел:

43,7% від лікаря, 35% від провізора в аптеці, 21,3% дізналися самостійно, переважно з Інтернету.

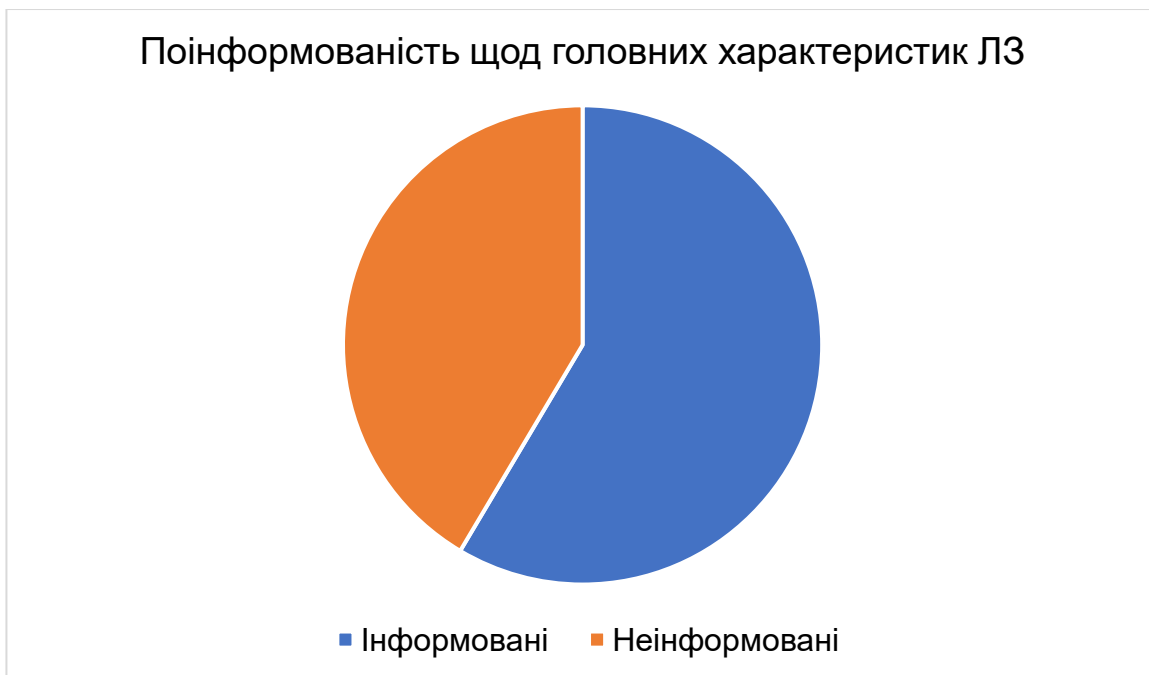


Рис. 3.7. Поінформованість пацієнта про основні властивості препаратів.

При цьому більше половини респондентів не знали про наявність у вживаних ними ПР/ПЯ препаратів – 75%, решта 25% знали про можливість виникнення ПР/ПЯ у вживаних ними препаратах. (Рис. 3.8).

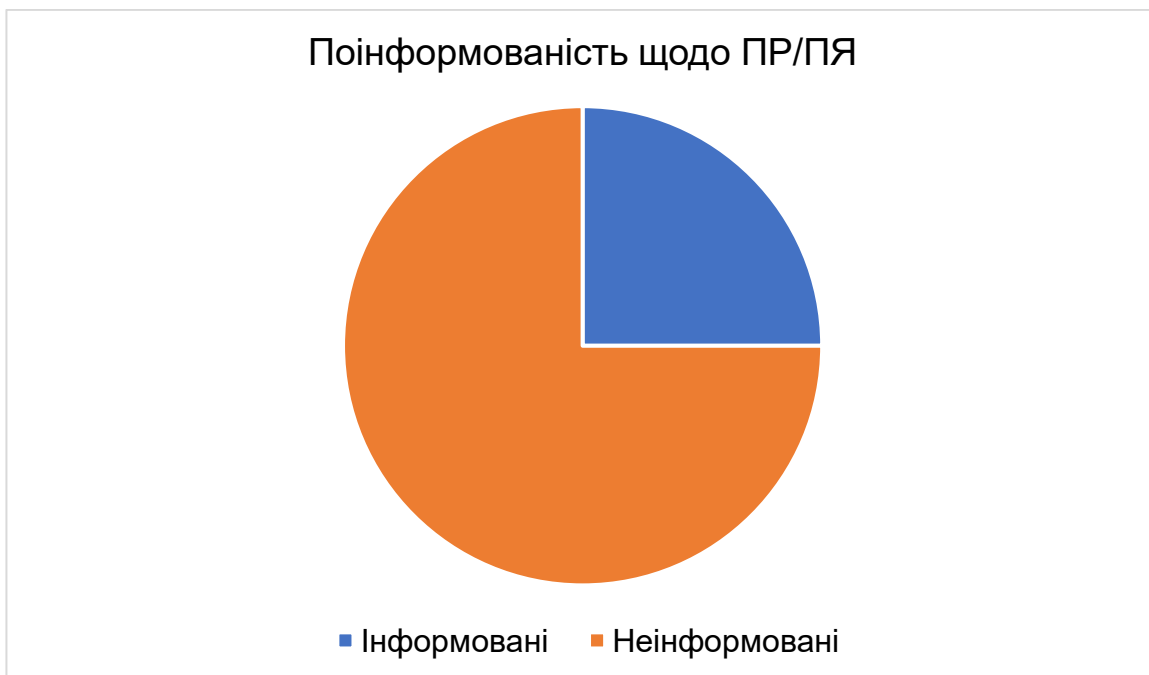


Рисунок 3.8. Поінформованість пацієнтів щодо ПР/ПЯ

Ця інформація була отримана з наступних джерел: найбільше 40% – з Інтернету, 40% - з інструкції до медичного застосування і лише 20% – від провізора в аптеці, що свідчить про слабку інформаційну взаємодію провізора з пацієнтом (рис. 3.9).

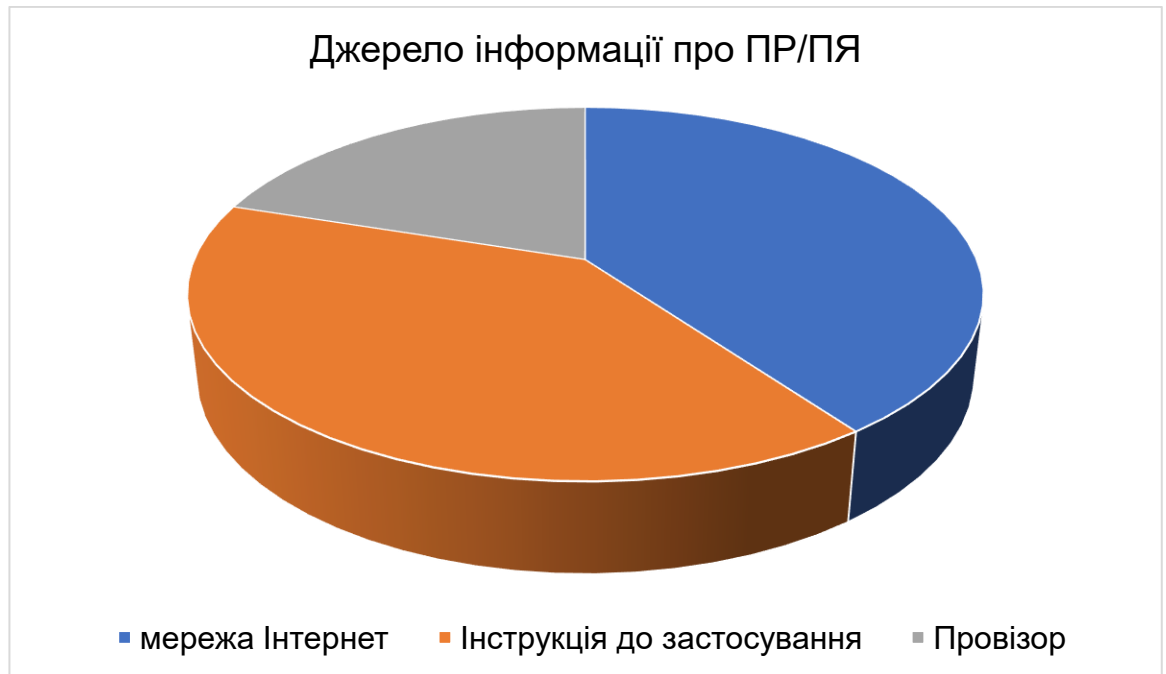


Рис. 3.9. Джерело інформації пацієнта про АЕ/АР.

Незалежно від ступеня обізнаності пацієнтів щодо ПР/ПЯ, вони зустрічаються в практиці кожного лікаря та фармацевта, а також пацієнтів. Тому необхідною частиною нашого дослідження був збір даних щодо наявності ПР/ПЯ.

Під час дослідження виявилось, що 20% респондентів стикалися з ПР/ПЯ протягом життя, навіть якщо вони не знали, що ці явища пов'язані з ПР/ПЯ, і 80% не мали явищ ПР/ПЯ (рис. 3.10).



Рис. 3.10. Частота ПР/ПЯ.

При цьому 55% респондентів спочатку не визнали ці явища як ПР/ПЯ, і лише звернувшись за допомогою до лікаря (10%) або фармацевта (45%) зрозуміли, що це ПР/ПЯ. Решта 45% були негайно розпізнані як ПР/ПЯ (рис. 16).

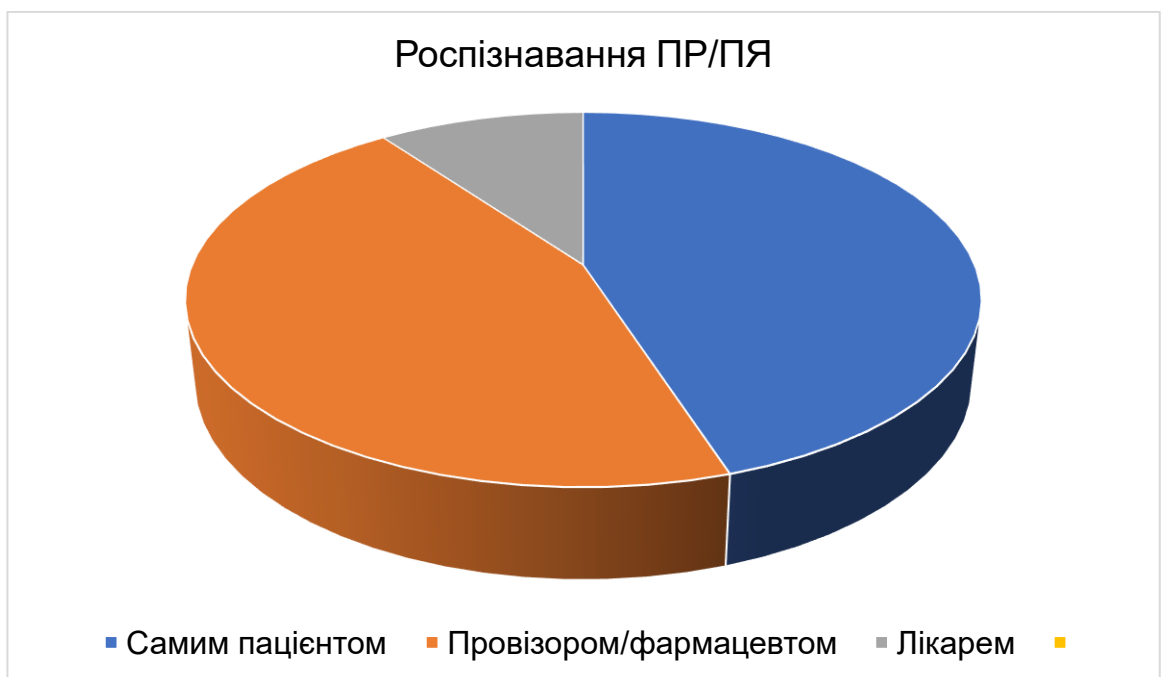


Рис. 3.11. Розпізнавання ПР/ПЯ

Таким чином, можна зробити висновок, що існує низька інформованість пацієнтів щодо використаних ними ЛЗ, що може привести до зниження ефективності та безпеки лікування муколітичним та відхаркувальними засобами.

### **3.2 Обговорення результатів та практичні рекомендації для покращення результатів команди охорони здоров'я**

ВООЗ прогнозує, що глобальна поширеність ХОЗЛ становить близько 250 мільйонів, з приблизно 3 мільйонами смертей щороку. На жаль, очікується, що в найближчі роки ця цифра зросте, що означає значний соціально-економічний вплив. Таким чином, поки тривають дослідження остаточного лікування ХОЗЛ, необхідно звернути увагу на терапію, яка могла б покращити спосіб життя та зменшити загострення, перебування в лікарні та смертність у таких пацієнтів. У цій області муколітики демонструють величезний потенціал.

Щоб вести випадок ХОЗЛ, потрібна злагоджена міжпрофесійна команда пульмонологів, фізіотерапевтів, сімейних клініцистів (лікарів, лікарів, медсестер, фармацевтів). Перш за все, пацієнта необхідно проконсультувати щодо важливості зміни способу життя. Лікар та провізор повинен детально проінструктувати пацієнта щодо користі призначених препаратів, правильної дози, очікуваних побічних реакцій, а також навчити його належній процедурі використання небулайзера. Такий підхід допоможе максимізувати комплаєнс пацієнта. Пацієнти також повинні отримати знання про важливість регулярних наступних візитів. Вирішальну роль також відіграють клінічні психологи, групи підтримки та центри незалежності, оскільки це допоможе затримати прогресування захворювання у пацієнтів, які палять. Такий міжпрофесійний підхід до лікування пацієнтів із застосуванням муколітиків у відповідних випадках може сприяти покращенню результатів із меншою кількістю побічних ефектів. [Рівень 5]

За останні 30 років відбувся великий прогрес у лікуванні муковісцидозу. Сьогодні середній вік виживаності пацієнта становить майже 40 років. Частково це можна пояснити прогресом у таких методах лікування, як муколітики. Цих зусиль можна сприяти, використовуючи в управлінні добре організовану міжпрофесійну команду. Хоча муколітики, призначені лікарем, є важливою частиною цього, роль медсестер, фізіотерапевтів грудної клітини, дієтологів і дитячих психіатрів також є важливою.[20]

Незважаючи на те, що останнім часом ефективність муколітиків була піддана сумніву, докази, представлені широкомасштабними дослідженнями, проведеними для N-ацетилцистеїну [рівень 2], дорнази альфа [рівень 1], карбоцистеїну [рівень 1] і ердостеїну [рівень 2], не можуть підтвердити ігнорувати.[21][22][23][24]

Якщо сухий кашель легкий і неускладнений, без температури, болю в грудях або будь-яких інших тривожних симптомів, можливо, доцільно лікувати вдома з дотриманням наступних рекомендацій:

Сухість у горлі може погіршити кашель. Потягування заспокійливої рідини, наприклад чаю або води з лимоном, може бути корисним для сухого кашлю.

Можливо позбутися від сухого кашлю, дихаючи паром. Тепла пара може допомогти зволожити сухі та подразнені носові ходи, полегшити біль у горлі та зменшити гостроту кашлю, спричиненого легкою інфекцією чи алергією.

Деякі природні добавки, такі як базилік (*Ocimum tenuiflorum*), можна додавати в пару для лікування кашлю, спричиненого застудою, грипом, бронхітом, синуситом, астмою та алергією.<sup>1</sup>

Коли вдихаєте пару, накрийте голову рушником, щоб увібрати більше вологи. Не кладіть обличчя безпосередньо над каструлею з киплячою водою, оскільки це може викликати сильний опік.

Рекомендовано полоскання горла солоною водою, щоб полегшити біль у горлі та кашель, спричинені застудою. Солоня вода відводить вологу від місця болю, допомагаючи зменшити набряк і подразнення.



Відповідно до рандомізованого контрольованого дослідження 2019 року в Scientific Reports, полоскання горла солоною водою тричі на день зменшило тривалість кашлю, спричиненого застудою, на 2,4 дня, а захриплість голосу — на 1,7 дня.

Сухий кашель може розвинути як реакція на харчову алергію. Якщо ви помітили, що деякі продукти викликають кашель, не їжте їх. Подумайте про те, щоб вести харчовий щоденник, щоб з'ясувати, чи щось, що ви їсте, викликає ваш кашель.

Іноді деякі умови можуть зробити більш схильними до кашлю:

- Якщо пацієнт схильний до симптомів респіраторної алергії, уникайте певних продуктів із високим вмістом гістаміну, що може допомогти полегшити ваші симптоми, зокрема кашель. Це алкоголь, маринування, зрілий сир, молюски, копчене м'ясо, шоколад, сухофрукти, полуниця.

- Кислотний рефлюкс також може викликати хронічний кашель. Якщо у вас кислотний рефлюкс, уникайте їжі з високим вмістом жиру, кислої їжі (включаючи помідори), шоколаду, кофеїну та гострої їжі, оскільки все це може погіршити ваші симптоми.

Навколишнє середовище

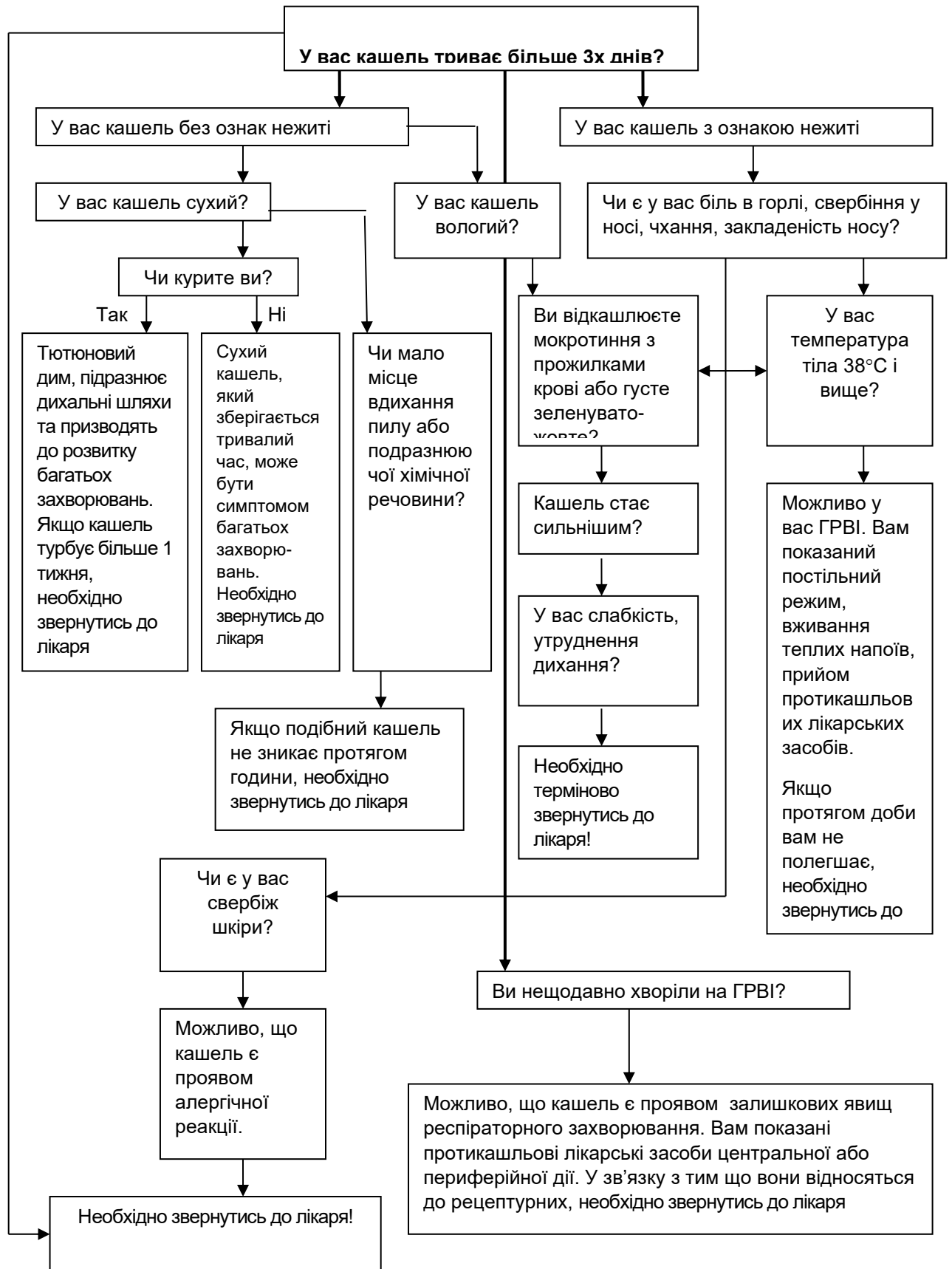
Є кілька речей, які ви можете зробити вдома, щоб не допустити, щоб оточення викликало або загострювало ваш кашель.

- Використовуйте зволожувач повітря з холодним туманом, якщо ваш кашель розвивається в суху погоду. Це може допомогти позбутися сухого кашлю, особливо вночі.

- Придбайте очищувач повітря, щоб допомогти очистити повітря від алергенів і подразників, включаючи пил, лупу та пилок. Це може бути корисно, якщо у вас астма.

- НЕ палить. Вплив сигаретного диму, вейпінгу посилює подразнення горла.

## Алгоритм фармацевтичної опіки при кашлі



### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. В ході дослідження виявлено, що найбільш часто застосованими муколітичними та відхаркувальними ЛЗ були амброксол (30%), ацетилцистеїн (17%), листя плющу (12%) та подорожнику (13%), а також комбіновані ЛЗ (28%).

2. В нашому дослідженні виявилось, що лише 8 пацієнта (20%) отримали цю інформацію від провізора, 16 респондентів (40%) – з інструкції до медичного застосування та 16 (40%) з інтернету або від знайомих. Ці данні свідчать про недостатню інформаційну роботу спеціалістів медицини та фармації з пацієнтом, як аптеці, так і на прийомі у лікаря.

3. Підсумовуючи викладене вище можна зазначити, що більшість пацієнтів потребують додаткового фармінформування про раціональне застосування відхаркувальних та муколітичних ЛЗ.

## ВИСНОВКИ

1. Кашель є однією з найчастіших проблем та скарг, з якою провізори працюють щоденно. Він має велику кількість різноманітних причин (від банальної застуди до COVID-19 та нереспіраторних захворювань та станів). Виявлення загрозливих симптомів під час фармацевтичної опіки пацієнта при відпусці безрецептурних ЛЗ для лікування кашлю – обов'язковий та життєвонеобхідний захід.

2. В ході дослідження виявлено, що найбільш часто застосованими муколітичними та відхаркувальними ЛЗ були амброксол (30%), ацетилцистеїн (17%), листя плющу (12%) та подорожнику (13%), а також комбіновані ЛЗ (28%). Це обумовлено великою кількістю доказових даних щодо ефективності та безпеки цих ліків (амброксолу та ацетилцистеїну), використання же рослинних ЛЗ більшою мірою завдяки рекламі та поширеною думкою про те, що рослинні ЛЗ – дуже безпечні та вкрай ефективні, хоча даних, заснованих на доказах бракує.

3. Частина пацієнтів не має взагалі інформації про ЛЗ та ПР/ПЯ чи отримує її з недостовірних джерел. В нашому дослідженні виявилось, що лише 8 пацієнта (20%) отримали цю інформацію від провізора, 16 респондентів (40%) – з інструкції до медичного застосування та 16 (40%) з інтернету або від знайомих. Ці данні свідчать про недостатню інформаційну роботу спеціалістів медицини та фармацевції з пацієнтом, як аптеці, так і на прийомі у лікаря.

4. Підсумовуючи викладене вище можна зазначити, що більшість пацієнтів потребують додаткового фармінформування про раціональне застосування відхаркувальних та муколітичних ЛЗ. Тому було удосконалено алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачами аптеки при їх відпуску та доповнено клініко-фармацевтичні підходи до їх раціонального застосування, що буде мати певний позитивний вплив на прихильність пацієнтів до лікування, виключення загрозливих станів та побічної дії, підвищення ефективності та безпеки терапії.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. *Pneumologie* 2010 [Epub ahead of print DOI: 10.1055/s-0030-1255526].
2. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193–1202.
3. Kohler D. Physiologie und Pathophysiologie des Hustens [Physiology and Pathophysiology of cough]. *Pneumologie* 2008; 62(Suppl. 1): S14–S17.
4. Irwin RS. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 25S–27S.
5. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004; 24:481–492.
6. Kohno S, Ishida T, Uchida Y. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 2006; 11: S135–S185.
7. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten [Guidelines of the German Respiratory Society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough]. *Pneumologie* 2010; 64: 336–373.
8. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977; 137: 1186–1191.
9. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160–167.
10. Kardos P, Gebhardt T. Chronisch persistierender Husten (CPH) in der Praxis: Diagnostik und Therapie bei 329 Patienten in 2 Jahren [Chronic persistent cough in general practice: diagnosis and therapy in 329 patients over the course of 2 years]. *Pneumologie* 1996; 50: 437–441.
11. Heikkinen T, Jaärvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51–59.

12. Interdisziplinäre Arbeitsgruppe "Allergische Rhinitis" der Sektion HNO. Allergische Rhinokonjunktivitis. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie [Interdisciplinary Task Force "Allergic Rhinitis" of the Section Otolaryngology Allergic Rhinoconjunctivitis. Guidelines of the German Society Allergology and Clinical Immunology]. *Allergo J* 2003; 12: 182–194.

13. Stein PD, Willis PW, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981; 47: 218–223.

14. Brunnee T, Graf K, Kastens B, et al. Bronchial hyperreactivity in patients with moderate pulmonary circulation overload. *Chest* 1993; 103: 1477–1481.

15. Pison C, Malo JL, Rouleau JL, et al. Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest* 1989; 96: 230–235.

16. Brandon N. Premature atrial contraction as an etiology for cough. *Chest* 2008; 133: 828.

17. Abouzgheib W, Pratter MR, Bartter T. Cough and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 44–48.

18. Johnson D, Osborn LM. Cough variant asthma: a review of the clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85–90.

19. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640–647.

20. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.

21. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.

22. Berg P, Wehrli R, Medici TC. Asthmahusten. Das monosymptomatische Bronchialasthma in Form von chronischem Husten[Asthmatic Cough. Monosymptomatic Bronchial Asthma In the form of a chronic cough]. *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 1730–1731.
23. Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991; 66: 278–285.
24. Frans A, Van Den Eeckhaut J. Cough as the sole manifestation of airway hyperreactivity. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 680–682. HERMES syllabus link: module C1.5 Management of cough in adults 132 Breathe | December 2010 | Volume 7 | No 2
25. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1:1346–1348.
26. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 127–132.
27. Lee JJ, Lin RL, Chen CH, et al. Clinical manifestations of bronchogenic carcinoma. *J Formos Med Assoc* 1992; 91:146–151.
28. Corsico AG, Villani S, Zoia MC, et al. Chronic productive cough in young adults is very often due to chronic rhinosinusitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 90–94.
29. Dt.Ges.f.Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde KuH-C Leitlinie Reizhusten / Raüusperzwang Erwachsene (Klinischer Algorithmus) [German Society for Otolaryngology. Guideline dry cough / throat clearing. Adults. (Clinical Algorithm)]. *HNO-Mitteilungen* 1997; 47: 6S.
30. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256–1276.
31. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983; 308:1566–1570.

32. Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1715–1718.

33. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3131–3138.

34. Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc* 2002; 16: 567–571.

35. Fuchs KH, Fischbach W, Labenz J, et al. [Topic complex VII: surgical therapy]. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 191–194.

36. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–242.

37. Martin L, Gustaferro C. Chronic cough associated with subacute bacterial endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 662–664.

38. Stec S, Dabrowska M, Zaborska B, et al. Premature ventricular complex-induced chronic cough and cough syncope. *Eur Respir J* 2007; 30: 391–394.

39. Niimi A, Kihara Y, Sumita Y, et al. Cough reflex by ventricular premature contractions. *Int Heart J* 2005; 46: 923–926.

40. Pitts T, Bolser D, Rosenbek J, et al. Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. *Chest* 2009; 135: 1301–1308.

41. Schoñhofer B, Voshaar T, Köhler D. Long-term lung sequelae following accidental chlorine gas exposure. *Respiration* 1996; 63: 155–159.

42. Bonnet R, Jorres R, Downey R, et al. Intractable cough associated with the supine body position. Effective therapy with nasal CPAP. *Chest* 1995; 108: 581–585.



43. Imaizumi H, Kaneko M, Mori K, et al. Reversible acquired tracheobronchomalacia of a combined crescent type and saber-sheath type. *J Emerg Med* 1995; 13: 43–49.
44. Chan KKY, Ing AJ, Laks L, et al. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2010; 35:368–372.
45. McGarvey LP . Does idiopathic cough exist? *Lung* 2008; 186(Suppl. 1): S78–S81.
46. Altiner A, Wilm S, Daubener W, et al. Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scand J Prim Health Care* 2009; 27: 70–73.
47. Bott J, Blumenthal S, Buxton M, et al. Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. *Thorax* 2009; 64: Suppl. 1, i1–i51.
48. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007; 52: 859–865.
49. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 652–660.
50. Kemmerich B. Evaluation of efficacy tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebocontrolled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 607–615.
51. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 238S–249S.
52. Lingerfelt BM, Swainey CW, Smith TJ, et al. Nebulised lidocaine for intractable cough near the end of life. *J Support Oncol* 2007; 5: 301–302.
53. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 312–315.

54. Kardos P. Stellenwert chemisch-synthetischer Antitussiva und Expektorantien [The Value of Synthetized Antitussives and Expectorants]. Pharm Unserer Zeit 2008; 37: 472–476.

**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту  
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**В.о. завідувача кафедри**  
**клінічної фармакології**  
**та клінічної фармації**

---

**Тетяна САХАРОВА**

«02» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Андрія БУРДУКАЛО**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування відхаркувальних засобів» керівник кваліфікаційної роботи: асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., Станіслав ЗІМІН. затверджений наказом НФаУ від «14» жовтня 2022 року № 227.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: відхаркувальні лікарські засоби, кашель, фармацевтична опіка, амброксол, ацетилцистеїн, ефективність та безпека застосування відхаркувальних лікарських засобів.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Провести літературний огляд з питань епідеміології, сучасного уявлення про формування кашлю та захворювань, які він супроводжує, розвиток клінічної картини, рекомендації до терапії. Розкрити проблеми ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів. Провести анкетування відвідувачів аптеки з кашлем, що лікуються відхаркувальними лікарськими засобами та звернулися за їх придбанням. Оптимізувати клініко-фармацевтичні аспекти ефективності та безпеки застосування відхаркувальних лікарських засобів. Удосконалити алгоритм бесіди фармацевта з відвідувачем аптеки при відпуску відхаркувальних лікарських засобів.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 1, рисунків – 15.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Станіслав ЗІМІН, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
2	Станіслав ЗІМІН, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
3	Станіслав ЗІМІН, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «02» вересня 2022 року.

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Визначення теми кваліфікаційної роботи, розробка плану роботи.	вересень 2022 р.	<b>виконано</b>
2.	Проведення аналізу літературних джерел.	вересень-жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
3.	Підготовка літературного огляду.	жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
4.	Визначення методології проведення дослідження.	жовтень - листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
5.	Розробка та проведення анкетування.	листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
6.	Проведення статистичного аналізу отриманих результатів.	листопад – грудень 2022 р.	<b>виконано</b>
7.	Підготовка практичних рекомендацій.	грудень 2022 р.	<b>виконано</b>
8.	Оформлення кваліфікаційної роботи.	грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Андрій БУРДУКАЛО

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Станіслав ЗІМІН

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 227**  
по Національному фармацевтичному університету  
від 14 жовтня 2022 року

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Бурдукало Андрій Сергійович	Роль фармацевта у підвищенні раціональності і застосування відхаркувальних засобів	The role of pharmacist in increasing rationality of the expectorants use	к.мед.н., асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Зімін С.М.	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії Рябова О.О.

**Ректор**

**Алла КОТВИЦЬКА**

Вірно:  
Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



**Наталія ЖИВОРА**

**ВИСНОВОК**

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу  
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі  
здобувача вищої освіти**

№ 111342 від «2» лютого 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Бурдукала Андрія Сергійовича, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування відхаркувальних засобів / The role of pharmacist in increasing rationality of the expectorants use», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**2%**

**14%**

## ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр,  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

**Андрія БУРДУКАЛА**

**на тему: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування  
відхаркувальних засобів»**

**Актуальність теми.** В даний час визнано поширене зростання кількості захворювань, що проявляються кашлем, наприклад: бронхіальна астма - одне з найпоширеніших захворювань легенів, яке за даними ВООЗ уражає понад 200 мільйонів людей у всьому світі. Сучасна наука створила перелік препаратів для лікування кашлю. Серед цих лікарських засобів є відхаркувальні та муколітики, які здатні не лише поліпшувати самопочуття пацієнта та підвищувати якість його життя, алей істотно впливати на лікування того захворювання, яке викликало кашель (наприклад, сурфактантстимулююча дія амброксолу при пневмонії або поліпшення муко-циліарного клиренсу при застосуванні ацетілцистеїну.). З іншого боку, пацієнти, що звертаються до аптеки з приводу гострого кашлю не є «професійними хворими» та потребують додаткових зусиль, спрямованих на їх достатню інформованість щодо цих лікарських засобів.

**Практичне значення** висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. На основі аналізу даних наукової літератури, а також результатів дослідження, автор отримав ряд цікавих висновків і розглянув питання про те, що відбувається з практичним використанням відхаркувальних та муколітиків. Виявлено кілька поширених помилок як пацієнтів, так і медичних працівників. Зокрема, пацієнти були погано поінформовані про ліки, які вони вживають, і лікарі їх не інформували.

**Оцінка роботи.** У процесі виконання магістерської роботи студент Андрій БУРДУКАЛО отримав навички роботи з науковою літературою, навчився розробляти окремі документи для дослідження, інтерпретувати результати

дослідження, перетворювати їх у висновки та практичні рекомендації. Дисертація викладена на 52 сторінці машинопису і містить 1 таблицю, 15 рисунків, 54 посилань на літературні джерела.

**Загальні висновки та рекомендації щодо допуску до захисту.** За актуальністю, глибиною та обсягом проведених досліджень кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти Андрія БУРДУКАЛО «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування відхаркувальних засобів» повністю відповідає вимогам до магістерської роботи та може бути представлений до захисту в Екзаменаційній комісії.

Науковий керівник \_\_\_\_\_ Станіслав ЗІМІН

«09» грудня 2022 року



## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти  
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Андрія БУРДУКАЛА

на тему: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування  
відхаркувальних засобів»

**Актуальність теми.** Магістерська робота присвячена недостатньо розробленій темі раціонального використання сучасних відхаркувальних та муколітичних засобів. Безумовно, завдання адекватного лікування та попередження його побічних ефектів у цієї групи хворих є важливим не лише з медичної, а й із соціальної точки зору. Кашель відноситься до числа тих симптомів, які впливають на якість життя хворого, з одного боку, та можуть бути ознакою дуже серйозних захворювань та станів, серед яких і хронічне обструктивне захворювання легень, і бронхіальна астма, і COVID-19, і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, і, навіть, ішемічна хвороба серця, що може впливати на тривалість життя. В той же час, частота кашлю в роботі провізора дуже велика та провізор працює з пацієнтами з кашлем кожного дня та багато разів. Саме тому, знання причин та наслідків кашлю, досконале володіння всебічною інформацією щодо муколітичних та відхаркувальних засобів є запорукою проведення ретельної фармацевтичної опіки.

**Теоретичний рівень роботи.** Магістерська робота складається з огляду літератури, розділу його дослідження, практичних рекомендацій і висновків. У першому розділі детально проаналізовано сучасну наукову літературу, в якій розглядаються проблеми, пов'язані з раціональним використанням муколітичних та відхаркувальних засобів. Загалом літературна рецензія написана досить критично. Цілі дослідження логічно впливають із невирішених проблем на практиці.

**Пропозиції автора щодо теми дослідження.** Другий розділ містить опис установи, в якій проводилося дослідження, методи дослідження, а також дані, отримані для аналізу. Третій розділ кваліфікаційної роботи присвячений вивченню застосування сучасних відхаркувальних та муколітичних засобів та поглибленому аналізу їх використання. На основі цих даних автор дає кілька слушних рекомендацій. Наприкінці роботи у відповідному розділі подано обґрунтовані короткі висновки.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.** Магістерська робота написана у зв'язному викладі, у абстрактному стилі, є стислою та коректною. Ця робота складається з 52 сторінок, містить, 1 таблицю та 15 рисунків і 54 посилань на літературні джерела.

**Недоліки роботи.** Істотних недоліків у роботі не виявлено, однак деякі зауваження мають місце. Анкета повинна бути представлена в додатках. Зустрічаються граматичні та орфографічні помилки.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Робота являє собою закінчену, послідовну та логічно побудовану наукову працю. Наукове дослідження проведено автором на достатньо високому дослідницькому рівні, сформовані логічні висновки та надані важливі практичні рекомендації. В цілому, за актуальністю, методичним рівнем, обсягом проведених досліджень, науковою та практичною цінністю робота Андрія БУРДУКАЛО на тему: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування відхаркувальних засобів» відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт та рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії.

Рецензент \_\_\_\_\_ доц. Оксана РЯБОВА

«16» грудня 2022 року



**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Андрій БУРДУКАЛО до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Роль фармацевта у підвищенні раціональності застосування відхаркувальних засобів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Наталія ЖИВОРА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Андрій БУРДУКАЛО виконав усі необхідні експериментальні дослідження, власно підготував огляд літератури та написав роботу за консультативної участі керівника. Здобувач є добре підготовленим фахівцем, готовим до самостійного виконання наукової роботи. Робота написана грамотно з дотриманням усіх необхідних вимог та може бути рекомендована до захисту в ЕК.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Станіслав ЗІМІН

«09» грудня 2022 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Андрій БУРДУКАЛО допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В.о. завідувача кафедри  
клінічної фармакології  
та клінічної фармації

\_\_\_\_\_ Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ / Володимир ЯКОВЕНКО /