

**М. М. Островський**  
**НОВІ ГОРИЗОНТИ СУЧАСНОЇ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХОЗЛ.**  
**ЧИ МОЖЛИВО СПРИЯТИ МОДИФІКАЦІЇ ПЕРЕБІГУ?**

*Івано-Франківський національний медичний університет*

Згідно рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2019–2020) та Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», НАМН України (2020), хронічне обструктивне захворювання легень характеризується двома домінуючими ознаками: стійким незворотнім обмеженням повітряного потоку та постійним, як правило нейтрофільним, запальним процесом з локалізацією переважно в бронхах. Безсумнівно, дані прояви є в обидві фази хвороби — і під час ремісії, і під час загострення. Виходячи з означеного, головними напрямками базисної терапії ХОЗЛ (терапії, яка повинна супроводжувати фазу ремісії) є бронхолітичні та проти-запальні препарати.

Лікування чітко регламентовано основними нормативними документами та залежить від *вираженості симптомів* — «маніфестна» чи «скупа» клініка, та *історії* — кількості загострень та госпіталізацій за попередній рік. Яка ж мета базисного лікування ХОЗЛ?

Відповідно головними завданнями менеджменту ХОЗЛ є наступні напрямки. Перший — зменшення симптоматики шляхом впливу на стійку бронхообструкцію, яка є промініментним проявом ХОЗЛ. Другий напрямок наших зусиль — це втримання пацієнтів у фазі ремісії шляхом зменшення частоти загострень. Пацієнту є потрібним лікування в фазу ремісії, щоб запобігти загостренню і зберегти себе в плані довгострокових перспектив еволюції проявів ХОЗЛ.

Якщо нам вдається зменшити інтенсивність клінічної симптоматики і перевести пацієнта з групи D в групу C, або із групи B в групу A; а також зменшити кількість загострень і перевести пацієнта із групи D і C в групи B і A, то це власне і буде модифікація перебігу ХОЗЛ.

Який ресурс у нас є для досягнення такої можливості? Такий ресурс — це рання діагностика. Ми розуміємо, що чим раніше ми виявимо пацієнта з ХОЗЛ то тим більше шансів для успіху використання і дієвості базисної терапії. І другий ресурс — це удосконалення методик базисного лікування та нарощення прихильності пацієнтів до такої терапії.

В цьому ракурсі роль і місце муколітичної терапії у фазу загострення ХОЗЛ відомі і чітко виконуються лікарями, що ведуть пацієнтів із цією патологією. Приміром ердостеїн реалізує свій муколітичний ефект за рахунок руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, таким чином зменшується еластичність

та в'язкість слизу. Проте, постає запитання: Яке ж місце групи препаратів муколітиків у базисному лікуванні ХОЗЛ?

Згідно GOLD 2019–2020, муколітик ердостеїн включений до базисної терапії ХОЗЛ. Підставою для включення було дослідження RESTORE, яке було проведено в 2017 році.

Дослідження RESTORE є проспективним рандомізованим, подвійним сліпим плацебо-контрольованим, включає пацієнтів із ХОЗЛ GOLD II–III, віком 40–80 років. Пацієнти отримували додатково до базової терапії 300 мг ердостеїну два рази на день, або плацебо, впродовж 12 місяців. Капсули ердостеїну та плацебо виготовлені та надані компанією Edmond Pharma, Мілан, Італія. Основною кінцевою точкою дослідження була кількість загострень. Всього 467 пацієнтів були рандомізовані та отримали курс лікування. Ступінь тяжкості захворювання визначено приблизно порівню як GOLD II (помірний) і GOLD III (тяжкий). Базова терапія була наступною: 60 % пацієнтів приймали інгаляційний М-холінолітик пролонгованої дії, в той час як 44 % використовували комбіноване лікування пролонгованим  $\beta_2$ -адреноміметиком з ІГКС.

При лікуванні ердостеїном спостерігалось зниження частоти всіх загострень на 19,4 % (0,91 порівняно з 1,13 загостреннями на пацієнта<sup>-1</sup> рік<sup>-1</sup> для ердостеїну та плацебо, відповідно;  $p = 0,01$ ); а помірних загострень - на 57,1 % (0,23 проти 0,54 загострень на пацієнта<sup>-1</sup> рік<sup>-1</sup> для ердостеїну та плацебо, відповідно, співвідношення ризиків 0,429;  $p = 0,002$ ). Заслугує уваги той, факт що в дослідженні RESTORE було відмічено значне покращення симптоматики: частота використання «препаратів для полегшення дихання» —  $\beta_2$ -адреноміметиків короткої дії зменшилась практично в 5 разів — 10 % в групі ердостеїну і 47 % в групі плацебо.

Важливо, що зменшення частоти загострень не залежить від того, чи використовують пацієнти ІКС, скоріше за все — це можна пояснити плейотропними ефектами ердостеїну, а саме наявністю протизапальної дії. В першу чергу ці ефекти проявляються впливом Ермуцину на інгібування синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8, що є особливо важливим при ХОЗЛ оскільки при цій патології характерне постійне підвищення продукції даних прозапальних трансмітерів, навіть в період ремісії захворювання, а їх блокування, безумовно, зменшує інтенсивність запального процесу і пов'язаних з ним ускладнень. Крім цього молекула ердостеїну перешкоджає інгібуванню тютюновим димом альфа-1-антитрипсину та гранулоцитів, запобігаючи ураженням, що спричиняються смогом або курінням; збільшує рівень IgA в дихальних шляхах у пацієнтів. Відомо, що ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігаючи їх локальному

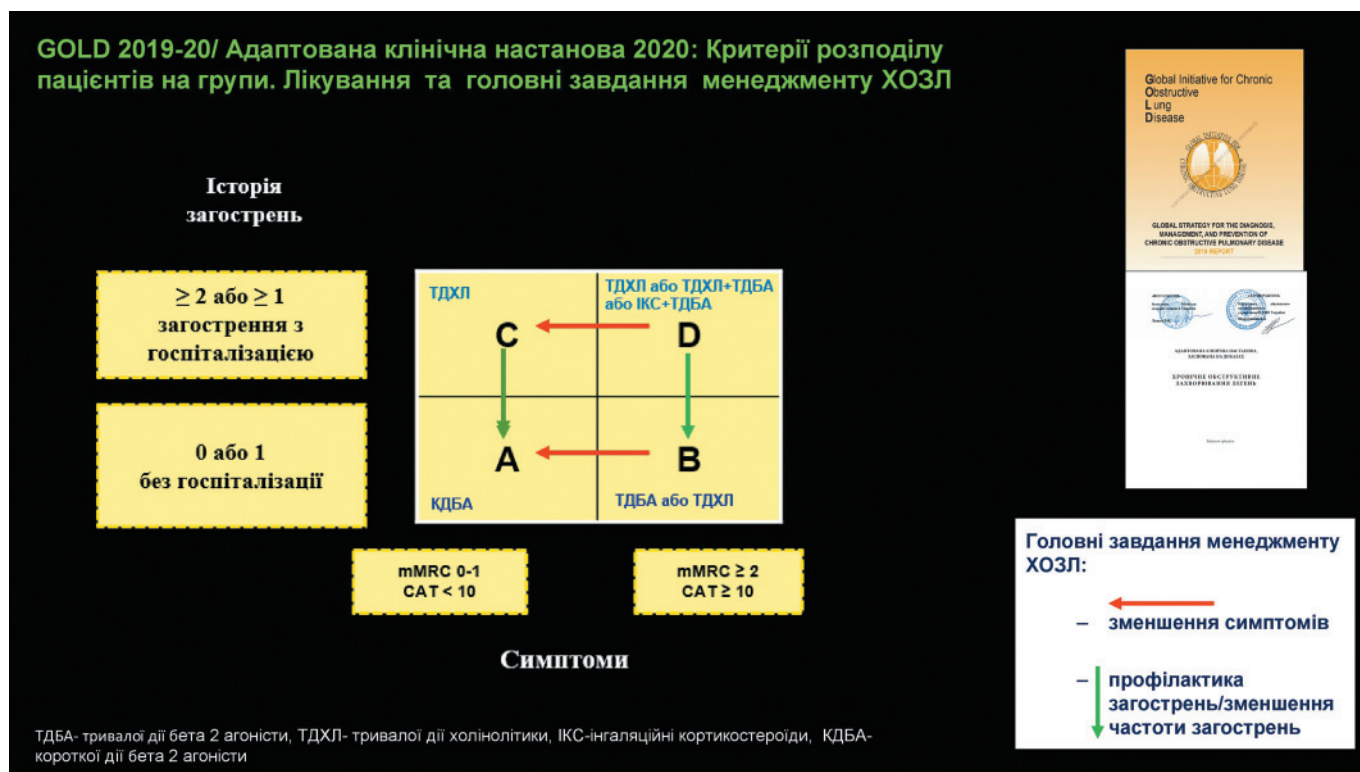


Рис. Критерії розподілу пацієнтів на групи. Лікування та головні завдання менеджменту ХОЗЛ.

утворенню та значно зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів.

Ермуцин відрізняється високим рівнем безпеки, при застосуванні протягом 12 місяців (дослідження RESTORE) побічні ефекти були на рівні плацебо.

В дослідженні RESTORE переконливо доведено вплив ердостеїну на частоту та тривалість загострень ХОЗЛ. Отримані результати дозволили включити ердостеїн в міжнародні (GOLD 2019) та національні (Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», НАМН України, Київ. 2020) угоди.

Окрім цього успішність запропонованої стратегії модифікації перебігу ХОЗЛ переконливо доводить мета-аналіз за участю 1748 пацієнтів (Rogliani et. al., 2019) за результатами якого оригінальний ердостеїн достовірно зменшує ризик госпіталізації пацієнтів при загостреннях ХОЗЛ. Ердостеїн при прийомі тривалістю до 8 місяців дозволяє не тільки ефективно лікувати загострення ХОЗЛ, але і попереджувати їх виникнення та покращувати якість життя, а відтак — модифікувати перебіг хвороби. А це значить, що пацієнт залишається на первинному етапі медичної допомоги, це особливо важливо зараз,

в час пандемії COVID-2019, коли можливості госпіталізації пацієнта з тяжкими загостреннями ХОЗЛ є вкрай обмежені. Окремо хочемо зазначити, що ефекти регуляції цитокінового каскаду через інгібування синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 та перекисного окислення ліпідів, потенціалізації антибіотикотерапії надають можливості до широкого використання муколітика ердостеїну при лікуванні вторинних бактеріальних ускладнень зі сторони органів дихання (в тому числі і загострень ХОЗЛ) на фоні коронавірусної хвороби COVID-19.

Таким чином застосування Ермуцину — препарату з подвійною дією (муколітична та протизапальна), в якості базисної терапії ХОЗЛ, дозволяє покращити досягнення головних завдань менеджменту ХОЗЛ: зменшення кількості загострень та клінічних проявів симптомів.

Дозування при загостреннях ХОЗЛ та хронічного бронхіту, а також гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів складає 1 капсула 2 рази на добу 7–10 днів, а коли ми говоримо про базову терапію ХОЗЛ — 1 капсула 2 рази на добу протягом тривалого часу 3–12 місяців.

Необхідно зазначити, що вся доказова база отримана саме на оригінальному ердостеїні — Ермуцин, Edmond Pharma, Італія (Recipharm group).