

М. М. Островський ЗАПАЛЕННЯ ЯК ПРИЧИНА КАШЛЮ ТА РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ: МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ ІННОВАЦІЙНИХ МУКОЛІТИКІВ

Івано-Франківський національний медичний університет

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ПРИЧИНА КАШЛЯ И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ИННОВАЦИОННЫХ МУКОЛИТИКОВ

Н. Н. Островский

Резюме

В статье представлены сведения литературы о фармакодинамических свойствах препарата их группы муколитических средств Эрдостеина (Эрмucin компании Edmond Pharma).

Муколитический эффект препарата реализуется за счет разрушения дисульфидных мостиков, связывающих волокна гликопротеинов, таким образом уменьшается эластичность и вязкость слизи. Метаболиты Эрдостеина повышают эффективность мукоцилиарного механизма эвакуации слизистых и слизисто-гнояных выделений из верхних и нижних дыхательных путей. Противовоспалительное действие Эрдостеина основано на подавлении синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, принимающих непосредственное участие в формировании нейтрофильного воспалительного процесса в бронхиальном дереве и легочной паренхиме.

Эрдостеин также действует как акцептор свободных радикалов кислорода, предотвращая их локальное образование, значительно уменьшает уровень 8-изопростана как маркера перекисного окисления липидов.

Эрдостеин при приеме продолжительностью 8 месяцев позволяет не только эффективно лечить обострения ХОЗЛ, но и предупреждать их возникновение и улучшать качество жизни, таким образом модифицируя течение болезни. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RESTORE было доказано влияние Эрдостеина на частоту и длительность обострений ХОЗЛ. Полученные результаты позволили включить Эрдостеин в международные (GOLD 2019) и национальные протоколы лечения ХОЗЛ.

В статье также представлены результаты собственного ограниченного наблюдательного открытого исследования пациентов COVID-19 ассоциированной пневмонией, проведенного в период с 1 июля 2020 до 25 октября 2020 после выписки из коммунального некоммерческого предприятия «Івано-Франківський обласний фтизіопульмонологічний центр». Была доказана эффективность использования Эрдостеина в течение месяца у таких пациентов. Так, на 30 день после лечения индекс одышки mMRC клинически значимо снизился у 30,7 % больных, повысилось качество жизни по данным SGRQ.

Представлены схемы применения Эрдостеина для лечения кашля при острых инфекциях нижних дыхательных путей и при обострениях ХОЗЛ и ХБ, для предупреждения обострений у пациентов с ХОЗЛ и с целью влияния на остаточный кашель, восстановление физической активности у больных, перенесших вторичную вирусную бактериальную пневмонию как осложнения коронавирусной болезни COVID-19.

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, муколитическая терапия, эрдостеин.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021, № 2, С. 41–46.

Островський Микола Миколайович
ДВНЗ: «Івано-Франківський національний медичний університет»
Завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології
з курсом професійних хвороб
Доктор медичних наук, професор
Тел.: 380679796690, факс: 380342712062, mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

INFLAMMATION AS A CAUSE OF COUGH AND COMPLICATIONS: ROLE OF MODERN MUCOLYTICS

M. M. Ostovskiy

Abstract

A literature review regarding pharmacodynamics of mucolytic compound erdosteine (Ermucin by Edmond Pharma) has been presented in current publication.

Mucolytic effect of this compound is based on the braking of disulfuric bonds, tiding the glycoproteine fibers, resulting in encreased elasticity and decreased viscosity of sputum. Erdosteine metabolites improve the effectiveness of muco-ciliary clearance of purulent and mucopurulent low respiratory tract secretions. Anti-inflammatory effect of erdosteine is mediated through the suppression of pro-inflammatory cytokines synthesis, such as IL-6 and IL-8, directly involved in neutrophilic immune response in bronchial tree and lung parenchyma.

Additionally, erdostein acts as reactive oxygen species scavenger, preventing its local formation, decreasing 8-isoprostane level as a marker of lipid peroxidation.

Erdostein, being used in 8-months courses, allows not only to manage COPD exacerbation, but also prevents it, improving the quality of life of the patients and modifying diseases outcomes. The impact of erdostein on the rate and duration of COPD exacerbations has been proved in randomized placebo-controlled trial RESTORE. The evidence from this study was used as a rationale for inclusion of erdosteine in 2019 GOLD Guidelines and national COPD guidelines.

The results of the own limited open-label observation study of erdosteine efficacy in COVID-19 associated pneumonia, performed following the discharge of patients from Ivano-Frankivsk regional phthisiopulmonology center from 1 Jul 2020 till 25 Oct 2020 are presented in this article. The efficacy of erdosteine after one month therapy has been proved in study patients. On Day 30 of erdosteine therapy mMRC dyspnea score significantly decreased in 30.7 % of patients on the background of improved quality of life assessed by SGRQ questionnaire.

The dosage and administration of erdosteine for management of cough in acute lower respiratory tract infections, COPD/chronic bronchitis exacerbations, exacerbation prevention and cough modification, recovery of physical activity in COVID-19 convalescents with secondary bacterial pneumonia, have been presented.

Key words: lower respiratory tract infections, mucolytic therapy, erdosteine.

Ukr. Pulmonol. J. 2021; 2: 41–46.

Mykola M. Ostrovskiy
Ivano-Frankivsk National Medical University
Head of Chair of Phthisiology and Pulmonology
with courses of occupational diseases
MD, professor
Tel.: 380679796690, fax: 380342712062, mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

«Amor et tussis non celatur» — ці строки є актуальними не лише для закоханої людини, але і для лікаря, який розуміє, що кашель приховувати не тільки важко, але і вкрай небезпечно і для пацієнта, і для суспільства. Дійсно, кашель, є однією з найбільш частих причин звернень до сімейного лікаря та пульмонолога. В сучасних умовах пандемій туберкульозу та COVID-19 пацієнт з кашлем миттєво стає не тільки об'єктом пильної уваги з боку оточуючих але й реальною загрозою поширення інфекції. Однією з головних причин кашлю є запальний процес у своєму гострому чи хронічному прояві. Розвиток кашлю чи як ознаки маніфестації запальної реакції, чи як захисного евакуаційного фактору чітко зумовлений еволюцією фаз запалення [1–4].

Запалення завжди починається з пошкодження тканини, комплексу обмінних, фізико-хімічних і структурно-функціональних змін, тобто з альтерації тканини, що грає роль пускового чинника запального процесу, та поділяється на дві стадії: первинну та вторинну [3].

Суть першої фази запалення полягає в тому, що бактерії або віруси, шкідливі чинники довкілля чи виробничого процесу призводять до місцевих змін у вигляді альтерації тканин і складових їх клітин, вивільнення біологічно активних речовин, серед них ключовими компонентами балансу прогресування запалення та, відповідно, і патології є ІЛ-6, ІЛ-8 [1–4]. Дані біологічно активні сполуки здатні спричиняти активацію ендотелію, нарощувати подальшу експресію адгезивних молекул, що супроводжується черговим виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення — гістаміну, простагландинів, які генералізують розвиток запальної реакції [4].

«Oportet quod natura facied et fiat — поступай згідно велінням природи» — так казав Гіпократ, і тому в фазі ексудації та накопиченні харкотиння при запальних захворюваннях дихальних шляхів чималу роль будуть відігравати препарати, що здатні регулювати фізико-хімічні властивості мокротини та евакуаційні системи на рівні в'язкого епітелію [2, 4].

Підсумком запального процесу і його завершенням є проліферація, яка включає в себе три стадії [3]: 1) власне проліферацію, тобто розмноження клітин; 2) синтез позаклітинних компонентів сполучної тканини — колагену, еластину, протеогліканов, глікопротеїну-1; 3) інгібіцію ферментів (інгібітор — $\alpha 2$ -макроглобулін), припинення руйнівних явищ, усунення генерації вільних радикалів, пригнічення активності клітин запалення та зменшення активності лімфоцитів. Умови для її розвитку закладені вже в самому початку запального процесу, коли біологічно активні речовини, що виникають в осередку запалення, стимулюють розмноження місцевих клітинних елементів, і насамперед фіброцитів, гістіоцитів, клітин адвентиції, ендотелію тощо. Причому активність даних саногенетичних механізмів корелює з об'ємом первинної альтерації та первинної активації прозапальних цитокінів [2, 4].

Важливо зазначити, що запалення, це не лише кашель, а і розвиток серйозних ускладнень — на фоні набряку слизової бронхів, надмірної кількості харкотиння та неможливості його евакуувати посилюється брон-

хоспазм, покращуються умови для колонізації дихальних шляхів патогенною флорою [5].

Власне тому, при подоланні кашлю особливої уваги набуває не тільки муколітична, але і протизапальна терапія. Останнім часом спостерігається справжня гонитва за молекулами, що завдяки плейотропності своїх ефектів мають кілька точок прикладання до патологічного процесу. На думку світової медичної спільноти, гордістю серед таких сполук є молекула ердостеїну, що відноситься до фармакотерапевтичної групи муколітиків (код АТХ R05CB15) [6], але має дві точки прикладання – кашель та запалення [7, 8].

Оригінальний ердостеїн відомий під брендовою назвою Ермудин (Реєстраційне посвідчення UA|14088|01|01) виробляється італійською компанією Edmond Pharma, яка в свою чергу входить до складу Recipharm Group з штаб квартирою у Стокгольмі, Швеція, і представлений в більш ніж 40 країнах світу. Показами до використання Ермудину є потреба зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів: бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, ХОЗЛ, гіперсекреторна («волога») бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба [7].

Препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів та профілактики рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія чи ателектаз легень [7].

Муколітичний ефект реалізується за рахунок руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, таким чином зменшується еластичність та в'язкість слизу. Метаболіти ердостеїну сприяють очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищують ефективність мукоциліарного механізму евакуації слизових та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів.

Проте, цей інноваційний муколітик на особливу увагу заслуговує власне через свій яскраво виражений додатковий ефект, який полягає у впливі на активність запального процесу.

З метою впливу на запалення при патології органів дихання застосовується цілий спектр лікарських засобів. Зокрема у пацієнтів з БА та ХОЗЛ використовуються інгаляційні та системні глюкокортикостероїди в чітко окреслених режимах ведення фази ремісії та фази загострення [8, 9]. Одним із механізмів протизапальної дії кортикостероїдів є їхня здатність стимулювати синтез білка, який блокує активність фосфоліпази А2, що призводить до зменшення утворення простагландинів, тромбосана та лейкотриєнів.

Ермудин володіє доведеною протизапальною дією, але демонструє відмінний профіль безпеки — навіть при тривалому прийомі протягом 12 місяців відсоток пацієнтів, які мали побічні ефекти не відрізнявся від групи плацебо [7, 10].

Протизапальна дія Ермудину *in vitro* та *in vivo* ґрунтується на пригніченні синтезу ІЛ-6, ІЛ-8 [7]. Відомо, що власне ключовими цитокінами, які беруть безпосередню

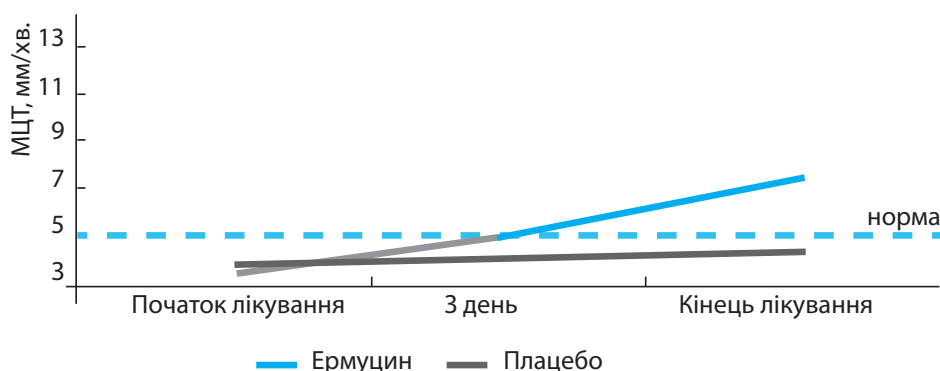


Рис. 1. Вплив ердостеїну на швидкість мукоціліарного транспорту

участь у формуванні нейтрофільного запального процесу у бронхіальному дереві та легеневій паренхімі є ІЛ-6, ІЛ-8 [3, 4, 11]. Вони синтезуються різними імункомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення патогенів в організм, таких як віруси, бактерії, токсини, які є потенційними агентами, що викликають гострі запальні захворювання чи загострення хронічних запальних захворювань дихальних шляхів. ІЛ-6 синтезується Т- і В-лімфоцитами, макрофагами та іншими клітинами та являється не тільки маркером запалення дихальних шляхів, а й предиктором потенційного ушкодження альвеолярного епітелію, що призводить до ремоделювання бронхіального дерева і втраті еластичності легеневої тканини [1–4].

Продуцентами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофільні гранулоцити, різні епітеліальні клітини, фіброblastи, гепатоцити, проте головні клітини, які синтезують ІЛ-8, це моноцити/макрофаги та ендотеліоцити [1, 3, 4]. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотаксичному та активуючому впливі на нейтрофіли [12], в посиленні міграції фагоцитів у вогнище пошкодження, а саме легеневу паренхіму, слизову оболонку бронхів та активації ними синтезу молекул адгезії. Цей факт є дуже важливим, оскільки при бронхіті, пневмонії, ХОЗЛ та хронічному бронхіті саме нейтрофіли відіграють ключову роль у виникненні запального процесу у *locus morbi*, на відміну від еозинофільного запального процесу що домінує при бронхіальній астмі [3, 4]. З підвищенням продукції ІЛ-6 і ІЛ-8 пов'язують процеси ремоделювання бронхів і розвиток

незворотньої бронхообструкції, що є фундаментальним аспектом становлення та прогресування ХОЗЛ [3].

Вплив Ермуцину на інгібування синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 є особливо важливим при ХОЗЛ, оскільки при цій патології характерне постійне підвищення продукції даних прозапальних трансмітерів, навіть в період ремісії захворювання [3], а їх блокування, безумовно, зменшує інтенсивність запального процесу і пов'язаних з ним ускладнень [7].

Крім цього молекула ердостеїну перешкоджає інгібуванню тютюновим димом альфа-1-антитрипсину та гранулоцитів, запобігаючи ураженням, що спричиняються смогом або курінням; збільшує рівень ІgА в дихальних шляхах у пацієнтів з ХОЗЛ [7]. Відомо, що ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігаючи їх локальному утворенню та значно зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів [7, 13].

Поєднання муколітичного та протизапального ефекту реалізується в ряді особливо цінних для практичних лікарів ефектів. Завдяки тому, що препарат впливає не тільки на кашель але і на його причину – запалення, робота мукоціліарного епітелію відновлюється вже на 3 день лікування, а кашель нечастий, м'який, проходить більш швидко (рис. 1) [14].

Як переконливо доводить мета-аналіз за участю 1748 пацієнтів (рис. 2), ердостеїн достовірно (на відміну від ацетилцистеїну) зменшує ризик ускладнень та госпіталізації пацієнтів при загостреннях ХОЗЛ, що є проявом

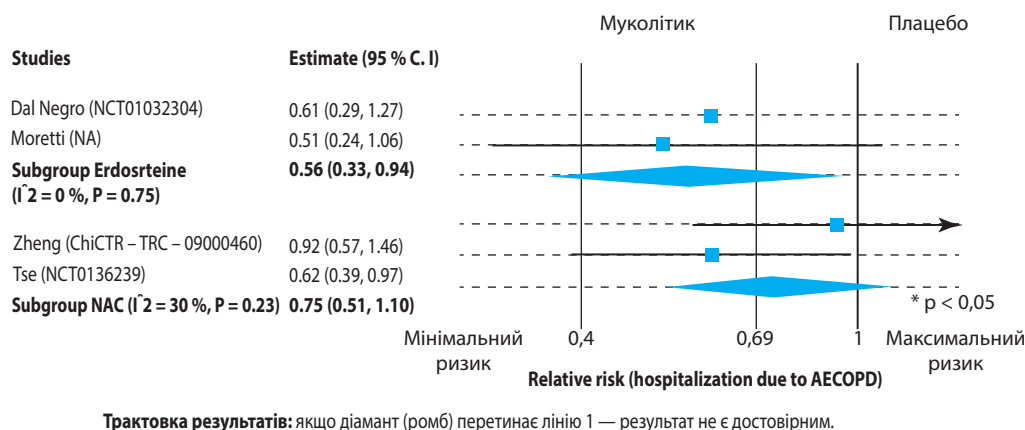


Рис. 2. Порівняльна характеристика впливу ердостеїну та ацетилцистеїну (НАС) на ризик госпіталізації пацієнтів із загостренням ХОЗЛ

Таблиця 1

**Порівняльна частота загострень ХОЗЛ при використанні ердостеїну
в порівнянні з плацебо**

	Частота загострення пацієнто ⁻¹ • рік ⁻¹		Відношення ризиків (95 %-ний ДІ)	Величина ефекту	
	Ердостеїн [†]	Плацебо ⁺		Різниця відносно плацебо, %	Значення p
ЗАГАЛОМ	0,91	1,13	0,81 (0,68–0,92)	–19,4	0,01
З ВИКОРИСТАННЯМ ІКС	0,93	1,16	0,80 (0,67–0,94)	–19,5	0,02
БЕЗ ВИКОРИСТАННЯ ІКС	0,89	1,10	0,81 (0,65–0,93)	–19,3	0,01

сумації муколітичного та протизапального ефектів, [7, 13, 15]. На цьому варто акцентувати увагу, оскільки госпіталізація пацієнта завжди несе не тільки збільшення фінансового навантаження, а й збільшення ризику летальності [6].

Ердостеїн при прийомі тривалістю 8 місяців дозволяє не тільки ефективно лікувати загострення ХОЗЛ, але і попереджувати їх виникнення та покращувати якість життя [4, 7], а відтак – модифікувати перебіг хвороби. В дослідженні RESTORE доведено вплив ердостеїну на частоту та тривалість загострень ХОЗЛ. Отримані результати дозволили включити ердостеїн в міжнародні (GOLD 2019) та національні протоколи лікування ХОЗЛ [6, 9].

Дослідження RESTORE [10] 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 порівно 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 β_2 -адреноміметиком з ІГКС.

При лікуванні ердостеїном спостерігалось (таблиця 1) зниження частоти всіх загострень на 19,4 % (0,91 порівняно з 1,13 загостреннями на пацієнто⁻¹ • рік⁻¹ для ердостеїну та плацебо, відповідно; $p = 0,01$); а помірних загострень — на 57,1 % (0,23 проти 0,54 загострень на пацієнто⁻¹ • рік⁻¹ для ердостеїну та плацебо, відповідно, співвідношення ризиків 0,429; $p = 0,002$) [10].

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.

Минулий рік став роком випробувань та зіткнення з невідомою хворобою з неочікувано високою патогенністю та загрозою для людства, яку ми, в силу своєї самовпевненості, недооцінили. Наприкінці 2019 року новина з Китайської Народної Республіки сколихнула, і, як потім з'ясувалось, не дарма, увесь світ, адже там стався спалах нової коронавірусної інфекції. 11 лютого 2020 р міжнародний комітет з таксономії вірусів присвоїв офіційну назву збуднику інфекції – SARS-CoV-2, а BOO3 – захворюванню, викликаному цим новим штамом коронавірусу – COVID-19 (Coronavirus disease 2019).

Збільшення щільності населення, процеси глобалізації й урбанізації, висока міграційна активність та сучасна широко розгалужена міжнародна транспортна мережа дозволила коронавірусу розповсюдитись на всі континенти з блискавичною швидкістю, що поставило перед системою охорони здоров'я завдання, пов'язані не лише з запобіганням поширення інфекції та швидкою діагностикою, а й з забезпеченням наданням спеціалізованої медичної допомоги, реабілітацією і вторинною профілактикою. Оскільки це захворювання є новим, то в даний час відомості про епідеміологію, клінічні особливості перебігу та лікування накопичуються і широко обговорюються фахівцями в режимі реального часу і щодня доповнюються новими даними, здобутими як практичними лікарями, так і науковцями в процесі роботи над приборканням недуги.

Початковим етапом зараження є проникнення SARS-CoV-2 в клітини-мішені, які мають рецептори ангіотензин-перетворюючого ферменту II типу (ACE2). Відомо, що ключовим цитокином, який бере безпосередню участь у формуванні запального процесу у бронхіальному дереві та легеневій паренхімі при COVID, є саме ІЛ-6, що синтезується різними імункомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення коронавірусу в організм людини і є прогностичним маркером тяжкості перебігу COVID-19. Дослідженнями також було показано, що протизапальна дія Ермуцину ґрунтується на пригніченні синтезу ІЛ-6, ІЛ-8 [10].

Власне на основі цих даних нами було проведено спостережне, одноцентрове, відкрите дослідження пацієнтів середнього ступеня тяжкості з COVID-19 асоційованою пневмонією, що проводилось в період з 1 липня 2020 року до 25 жовтня 2020 року після виписки з Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський обласний фізіопульмонологічний центр Івано-Франківської обласної ради», Івано-Франківськ, Україна.

Під час госпіталізації всі пацієнти отримували стандартну допомогу, передбачену протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», затвердженим Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 762 від 02 квітня 2020 року з актуальними на момент лікування оновленнями. Для лікування вторинних бактеріальних ускладнень пацієнти отримували антибіотики, при потребі — низькомолекулярні гепарини в профілактичній чи лікувальній дозах, системні глюкокортикостероїди, бронхолітики, гепатопротектори. Для пацієнтів, що на момент виписки зі стаціонару мали скарги на кашель та задишку, було запропоновано взяти участь в дослідженні. На участь погодились 38 пацієнтів.

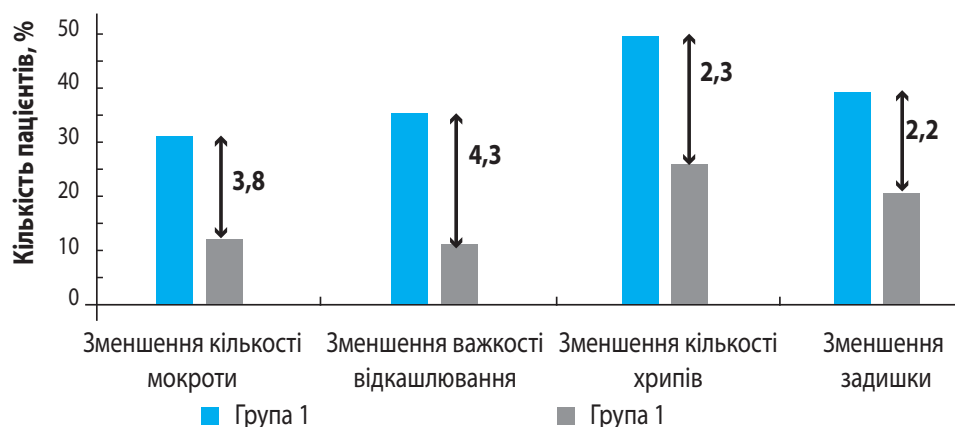


Рис. 3. Вплив комбінованої терапії Ермуцин + антибіотик (група 1) і монотерапії антибіотиком (група 2) на динаміку клінічних симптомів при загостренні ХОЗЛ

Після виписки пацієнти припинили приймати все лікування з приводу COVID-19, яке вони отримували під час госпіталізації, проте продовжили звичну терапію хронічних захворювань. Пацієнтів було розподілено в дві групи:

- Дослідна група (група 1) (26 пацієнтів), що приймали ердостеїн після виписки зі стаціонару в дозі 300 мг 2 рази на добу тривалістю 30 днів;
- Контрольна група (група 2) (12 пацієнтів), які після виписки зі стаціонару не приймали ердостеїн.

Усі 38 пацієнтів у день виписування зі стаціонару заповнили власноруч 2 опитувальники: якості життя Госпіталю Святого Георгія та модифікованої шкали задишки Медичної дослідницької ради (SGRQ та mMRC). В телефонному режимі з 26 пацієнтами дослідної групи та 12 пацієнтами групи контролю було заповнено ці ж опитувальники через 30 ± 3 днів.

SGRQ є найбільш часто використовуваним інструментом для вимірювання якості життя, що пов'язане зі здоров'ям, і добре відображає результати клінічних випробувань. Це стандартизована шкала оцінки стану здоров'я, що зазвичай самостійно заповнюється пацієнтами і складається з 50 пунктів, кожен з яких належить до одного з 3 доменів: «симптоми», «активність», а також «вплив». Перша частина «Симптоми» складається з 8 питань, відповіді на які дозволяють оцінити вираженість кашлю, задишки, виділення мокрот. Друга частина «активність» складається з 16 питань дозволяє оцінити ступінь обмеження фізичної активності, зумовленого симптомами захворювання. Третя частина «Вплив» (26 питань) вимірює психосоціальні наслідки захворювання. Оцінка для кожного домену обчислюється від 0 до 100, причому вищі оцінки відповідають гіршим показникам якості життя. Мінімальною клінічно значимою різницею (MCID — Minimal clinically important differences) вважається зміна будь-якого показника не менше ніж на 4 бали.

Нами у підсумку було доведено переваги використання ердостеїну протягом місяця у таких пацієнтів. Так, на 30 день після лікування індекс задишки mMRC клінічно значимо знизився у 30,7 % хворих, а загальна оцінка якості життя за даними SGRQ знизилась на 43,7. Крім того, використання ердостеїну дозволило досягнути клінічно значимого (≥ 4 балів) покращення якості життя

в доменах «Симптоми» і «Активність», в порівнянні як з вихідними даними, так і з даними з групи контролю.

Ермуцин добре комбінується з антибіотиками. Дана молекула здатна знижувати адгезивну здатність грампозитивних та грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів, що зменшує бактеріальну колонізацію дихальних шляхів та ризик бактеріальної суперінфекції [7]. Антибіотик впливає на етіологію запалення, знищуючи бактерії, а ердостеїн — на його патогенез за рахунок блокади медіаторів запалення та модифікації евакуації слизу з дихальних шляхів. До того, ж ердостеїн підвищує концентрацію амоксициліну в бронхіальному секреті [7]. В результаті клінічний ефект при комбінації антибіотика і Ермуцину вищий, ніж при монотерапії антибіотиком (рис. 3).

В ситуації сучасної пандемії коронавірусу окремо хочемо зазначити, що ефекти регуляції цитокінового каскаду через інгібування синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 та перекисного окислення ліпідів, потенціаліції антибіотикотерапії [7] надають можливості до широкого використання муколітика ердостеїну при COVID-19 та вторинних бактеріальних ускладненнях зі сторони органів дихання.

Виходячи з вище означених фактів, слід констатувати, що Ермуцин має ряд цінних для лікаря переваг перед іншими муколітиками. На відміну від ацетилцистеїну його можна приймати разом з антибіотиками. При прийомі ацетилцистеїну згідно інструкції необхідно робити інтервал 2 години. Якщо ж хворий це правило порушує, то ми будемо мати відразу 2 невдачі: не спрацює муколітик та інактивується антибіотик. З огляду на низький рівень дисципліни хворих такий розвиток подій є цілком імовірним. Важливо пам'ятати, що ердостеїн порівняно з молекулою ацетилцистеїну достовірно зменшує ризик госпіталізації пацієнтів з важким бронхітом.

На відміну від амброксолу, Ермуцин включений в схеми базової терапії ХОЗЛ на рівні GOLD-2019 та Національних рекомендацій [6, 8]. Той факт, що Ермуцин рекомендований для лікування такого важкого захворювання як ХОЗЛ, в якості базової терапії, поряд з пролонгованими бронхолітиками та глюкокортикостероїдами безумовно свідчить про високу клінічну ефективність даного препарату [6, 8].

Для лікування кашлю при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів та при загостреннях ХОЗЛ та ХБ

Ермуцин призначається по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день до 10 днів [7], для попередження загострень у пацієнтів з ХОЗЛ по 1 капсулі (300 мг) — 2 рази на день протягом 3–12 місяців [9, 10] та з метою впливу на залишко-

вий кашель, відновлення фізичної активності та задишки у хворих, що перенесли вторинну вірусну бактеріальну пневмонію як ускладнення коронавірусної хвороби COVID-19 — по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день 30 днів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1165–1185.
2. Фещенко ЮІ, Чайковський ЮБ, Островський ММ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтінки проблеми: монографія. К.; Івано-Франківськ: СИМІК. 2016; 399 с.
3. Вісмонт ФІ. Запалення (Патофізіологічні аспекти). Навчально-методичний посібник. Мінськ. 2006;49 с.
4. Перцева ТО, Саніна НА. Роль системних запальних процесів у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2012;(4):48–50.
5. Руженцова ТА. Противовоспалительная терапия острых респираторных заболеваний. *Лечащий врач.* 2017;(9):46–48.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2019. Available at: www.goldcopd.com
7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ермуцин затверджена Наказом МОЗ України №1828 від 08.10.2018.
8. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends Med.* 2012; 12(3):133–142.
9. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», НАМН України, Київ. 2020. Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpU Zr__SM-5ZdFQLvZJGpq3SBg
10. Del Negro RW. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711.
11. Корж НВ. Діагностика та прогнозування розвитку загострень ХОЗЛ у хворих із надмірною вагою. *Медичні перспективи.* 2018;XXIII:82–86.
12. Бичкова НГ, Бичкова СА. Продукція та рівень прозапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ, поєднане з метаболічним синдромом. *Медична наука України.* 2015;11(3–4).
13. Del Negro RW. Erdosteine. Antitussive and anti-inflammatory effect. *Lung.* 2008;186(1):S70–S73.
14. Olivieri D, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patient affected by chronic bronchitis. *Respiration.* 1991;58:91–94.
15. Rogliani P, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 2019;20(1):104.

REFERENCES

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009;33:1165–1185.
2. Feshchenko Yul, Chaykovskyy YuB, Ostrovskyy MM, et al. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: novi vidtinky problemy: monografiya* (Chronic obstructive pulmonary disease: new shades of the problem: a monograph). K.; Ivano-Frankivsk: SIMYK. 2016;399 p.
3. Vismont FI. *Zapalennya (Patofiziologichni aspekty)* (Inflammation (Pathophysiological aspects)). Navchalno-metodychnyy posibnyk. Minsk. 2006;49 p.
4. Pertseva TO, Sanina NA. *Rol systemnykh zapalnykh protsesiv u patogenezi khronichnogo obstruktyvno zakhvoryuvannya legen* (the role of systemic inflammatory processes in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. pulmonol. zhurnal.* 2012;(4):48–50.
5. Ruzhentsova TA. *Protyvovospalitel'naya terapiya ostryykh respiratornykh zabolevaniy* (Anti-inflammatory therapy of acute respiratory diseases). *Lechashchii vrach.* 2017;(9):46–48.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report.* National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2019. Available at: www.goldcopd.com
7. *Instruktsiya dlya medychnoho zastosuvannya likarskogo zasobu ermysyn zatverdzhena Nakazom MOZ Ukrainy №1828 vid 08.10.2018* (Instructions for medical use of the drug ermucyn approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine №1828 from 08.10.2018).
8. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends Med.* 2012; 12(3):133–142.
9. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen»* (Adapted clinical guidelines based on evidence «Chronic obstructive pulmonary disease»). NAMN Ukrainy, Kyiv. 2020. Available at: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpU Zr__SM-5ZdFQLvZJGpq3SBg
10. Del Negro RW. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700711.
11. Korzh NV. *Diagnostyka ta prognozuvannya rozvytku zagostren KHOZL u khvorykh iz nadmirnoyu vagoiu* (Diagnosis and prognosis of exacerbations of COPD in overweight patients). *Medychni perspektivy.* 2018;XXIII:82–86.
12. Bychkova NH, Bychkova SA. *Produksiya ta riven prozapalnykh tsytokiniv u khvorykh na KHOZL, poyednane z metabolichnym syndromom* (Production and level of pro-inflammatory cytokines in patients with COPD, combined with metabolic syndrome). *Medychna nauka Ukrainy.* 2015;11(3–4).
13. Del Negro RW. Erdosteine. Antitussive and anti-inflammatory effect. *Lung.* 2008;186(1):S70–S73.
14. Olivieri D, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patient affected by chronic bronchitis. *Respiration.* 1991;58:91–94.
15. Rogliani P, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 2019;20(1):104.