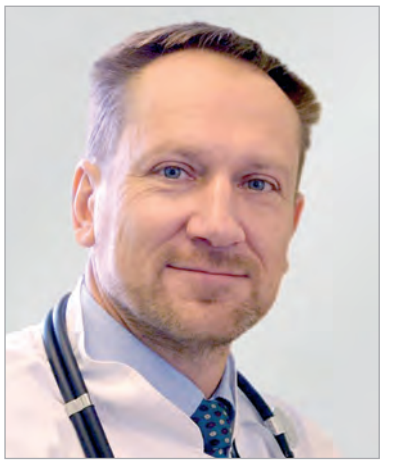
Муколітики-антиоксиданти: час для розширення показань?



Я.О. Дзюблик

На початку травня 2021 року, за підтримки Національної академії медичних наук України і ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», у форматі онлайн відбувся міжнародний конгрес «COVID-19: досвід, досягнення, перспективи». Долучитися до обговорення проблем, пов'язаних із коронавірусною інфекцією, мали можливість лікарі загальної практики – сімейної медицини, терапевти, педіатри, пульмонологи, анестезіологи, інфекціоністи, отоларингологи та ін. У рамках робочої програми заходу були розглянуті питання медичної допомоги пацієнтам із COVID-19 на первинній і вторинній ланках, ведення пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії і реанімації, реабілітація хворих на COVID-19, а також сучасні можливості профілактики і фармакотерапії в різних клінічних ситуаціях. Перспективам використання муколітиків-антиоксидантів у пацієнтів із COVID-19 присвятив свою доповідь провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук Ярослав Олександрович Дзюблик.

Ключові слова: *ХОЗЛ, вільні радикали, прозапальні цитокіни, муколітики-антиоксиданти, карбоцистеїн*

Мукоциліарний апарат дихальних шляхів (ДШ), який складається з компонентів трахеобронхіального дерева і бронхіального секрету, виконує багато важливих функцій в організмі людини. Будь-який інфекційний процес у ДШ, безумовно, позначається на їх нормальному фукціонуванні, тому що зазвичай супроводжується утворенням патологічного в'язкого секрету. Ключовим завданням під час лікування таких пацієнтів є вплив на консистенцію і рухомість мокротиння, адже якомога швидше очищення трахеобронхіального дерева забезпечує швидше одужання.

Клінічними проявами порушеного мукоциліарного кліренсу є наявність кашлю, відходження в'язкого слизового мокротиння, поява хрипів або виникнення бронхіальної обструкції.

Є величезна кількість доказів ефективності використання муколітиків у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). У дослідженні Pool та співавт. (2019) вивчали вплив муколітиків на частоту загострення ХОЗЛ і кількість днів непрацездатності, а також оцінювали їх вплив на функцію легень і якість життя пацієнтів. Було проаналізовано результати 38 досліджень (n=10 377), в яких використовували N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн і амброксол.

Використання муколітиків сприяло:

- зменшенню ризику виникнення загострень;
- зменшенню кількості днів непрацездатності на 0,43 дня на 1 пацієнта на місяць;
- зменшенню кількості пацієнтів, які мали ≥1 загострення на рік;
- поліпшенню якості життя (непостійний ефект, помірний рівень доказовості).

Смертність у групі лікування і групі контролю була зіставною. Використання муколітиків не супроводжувалося зростанням частоти побічних реакцій. Автори дослідження дійшли висновку, що муколітики ефективніші за плацебо (достовірність помірна).

У пацієнтів із ХОЗЛ, які не отримують інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), регулярний прийом таких муколітиків, як карбоцистеїн та N-ацетилцистеїн, може зменшувати частоту загострень і покращувати стан здоров'я.

Карбоцистеїн – це тіол-дериват цистеїну, який виявляє мукорегуляторні, муколітичні, протизапальні, антиоксидантні та антиінфекційні ефекти. Муколітична дія препарату проявляється завдяки балансу між сіаломуцинами і фукомуцинами шляхом стимуляції сіалової трансферази і посилення транспорту хлоридів в епітелій бронхів. Іншим можливим механізмом його дії є розривання дисульфідних зв'язків (Balsamo R. et al., 2010). Протизапальну дію карбоцистеїну забезпечує зменшення ступеня інфільтрації епітелію бронхів нейтрофілами і пригнічення продукції інтерлейкінів (IL) IL-6 і IL-8 (Suer E. et al., 2008; Yasuda H. et al., 2006).

У дослідженні CAPRI (2016) вивчали вплив щоденного прийому карбоцистеїну впродовж 12 міс на частоту загострень ХОЗЛ у пацієнтів європеоїдної раси. До дослідження було залучено 85 пацієнтів із ХОЗЛ, які щодня приймали карбоцистеїн у дозі 1,5 г/добу. Важливо, що всі пацієнти продовжували отримувати базисну терапію ХОЗЛ (бронходилататори короткої і тривалої дії, антихолінергічні препарати, ІГКС). Первинною кінцевою точкою дослідження була частота загострень упродовж року. Вторинними кінцевими точками були оцінка якості життя, індекс BODE, значення тесту з 6-хвилинною ходьбою та інші параметри. У досліджуваній групі загострення ХОЗЛ виникали рідше проти попереднього року [середня кількість загострень 2±0,3 (T0) проти 1±1,2 (T12)]. Це зниження в пацієнтів із фенотипом «хронічний бронхіт» (n=40; 85,1%) було значнішим, ніж у пацієнтів з «емфізематозним» фенотипом (n=7; 14,9%). Наприкінці випробування (T12) також спостерігали збільшення дистанції в метрах у тесті з 6-хвилинною ходьбою (396±44 (T0) проти 418±62 (T0); p<0,001).

Z. Zheng та співавт. (2017) у метааналізі оцінили застосування карбоцистеїну в пацієнтів із ХОЗЛ. Проведено пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) в електронних бібліографічних базах даних MedLine, Embase, Cochrane Library і Web of Science, OpenSIGLE, а також у реєстрі клінічних досліджень. Було знайдено 4 дослідження за участю 1357 пацієнтів. Відповідно до отриманих даних, використання карбоцистеїну більше знижувало, порівнюючи з плацебо, ризик виникнення загострень (-0,43; 95% ДІ від -0,57 до -0,29; p<0,01). Карбоцистеїн також поліпшував якість життя (-6,29; 95% ДІ від -9,30 до -3,27) і знижував кількість пацієнтів з ≥1 загостренням на рік проти плацебо (0,86; 95% ДІ 0,78-0,95). Автори дійшли висновку, що тривале застосування карбоцистеїну в дозі 1500 мг/добу в пацієнтів із ХОЗЛ знижує частоту загострень і зменшує кількість пацієнтів із принаймні 1 загостренням на рік, а також підвищує якість життя.

У проспективному дослідженні, проведеному G. Paione та співавт. (2019), встановлено зменшення частоти загострень ХОЗЛ у пацієнтів (n=155), які приймали карбоцистеїну лізин (2,7 г/добу) упродовж року незалежно від того, чи використовували вони ІГКС.

Застосування карбоцистеїну доцільне не тільки в пацієнтів із ХОЗЛ. J. Minov та співавт. (2019) вивчали вплив тривалого прийому карбоцистеїну на частоту й тривалість загострень у пацієнтів із бронхоектатичною хворобою. До дослідження було залучено 64 пацієнти. Учасникам досліджуваної групи додатково до основного лікування було призначено 750 мг карбоцистеїну тричі на добу впродовж 3 місяців.

У досліджуваній групі середня кількість загострень була значно нижчою (0,5±0,1 і 0,8±0,2; p<0,001), а середня тривалість загострень – коротшою (10,1±2,6 і 12,8±2,1 дня; p<0,001). Такі побічні ефекти, як розлади шлунково-кишкового тракту, головний біль, виникали у 15,6% учасників і не потребували відміни лікування. Автори дослідження зазначають, що застосування карбоцистеїну в пацієнтів із бронхоектатичною хворобою зменшує частоту і тривалість загострень і є безпечним. Такі муколітики, як N-ацетилцистеїн і карбоцистеїн, змінюють структуру бронхіального секрету. У дослідженні M. Chalumeau та співавт. (2013) оцінювали застосування N-ацетилцистеїну і карбоцистеїну при гострих респіраторних інфекціях верхніх і нижніх ДШ у дітей. Автори дослідження здійснили пошук за такими базами даних, як CENTRAL (2013), MEDLINE (із 1966 року по лютий 2013 року), EMBASE (із 1980 року по березень 2013 року), Micromedex (2010), Pascal (із 1987 по 2004 рік) і Science Citation Index (із 1974 року по березень 2013 року). У 6 дослідженнях (n=497) була показана висока ефективність карбоцистеїну в дітей віком від 2 років, а в 34 дослідженнях (n=2064) підтверджена його безпека в дітей тієї ж вікової групи.

У дослідженні 2011 року вивчали вплив карбоцистеїну на культуру клітин трахеї людини, інфіковану вірусом грипу А. Було показано, що карбоцистеїн дозозалежно пригнічував вірусну інфекцію, знижував реплікацію вірусу і зменшував сприйнятливість епітеліальних клітин до інфекції. Також застосування цього препарату призводило до зменшення продукції прозапальних цитокінів клітинами. Автори дослідження стверджують, що однією з додаткових властивостей карбоцистеїну є противірусна дія.

Доведено, що **карбоцистеїн пригнічує розмноження респіраторних патогенів (Yamaya M. et al., 2010):**

- Препарат інгібує проникнення в клітину і розмноження риновірусу, вірусу сезонного грипу А, респіраторно-синцитіального вірусу, запобігає адгезії *Streptococcus pneumoniae* шляхом зниження кількості рецепторів на поверхні альвеоцитів (Cakan G. et al., 2003).
- У разі перорального прийому карбоцистеїну кількість *Moraxella catarrhalis*, прикріплених до епітелію ротоглотки, знижується на 35-45% (Zeng Z. et al., 1999).

Карбоцистеїн є пасткою для вільних радикалів. У дослідженнях *in vitro* карбоцистеїн забезпечував відновлення і продемонстрував ефекти акцептора для H_2O_2, HOCl, OH^- і $ONOO^-$ у безклітинних умовах. Карбоцистеїн інгібував утворення реактивних форм кисню в нейтрофілах, зменшував внутрішньоклітинний окислювальний стрес, а також інгібував вивільнення IL-8 і IL-6 із клітин.

Карбоцистеїн зменшує запалення, спричинене фактором некрозу пухлин α (TNF-α) у клітинах альвеолярного епітелію людини *in vitro* внаслідок пригнічення нуклеарного (ядерного) транскрипційного фактора (NF-κB) і сигнальних шляхів ERK1/2MAPK. Такі прозапальні цитокіни, як TNF-α, відіграють ключову роль у запуску й посиленні запальної відповіді, яка спричинює пошкодження легеневої тканини.

Карбоцистеїн значно зменшує продукцію IL-6 і IL-8 і послаблює експресію мРНК, IL-6, IL-8, TNF-α, індукованого протеїну-10 і фактора MIP-1β, що супроводжується супресією NF-κB у стимульованих TNF-α клітинах A549, які є моделями альвеолоцитів II типу (Wang W. et al., 2016). Отже, це підтверджує цитопротекторні ефекти карбоцистеїну в разі запалення ДШ.

Протизапальна активність карбоцистеїну проявляється завдяки зменшенню вираженості нейтрофільної інфільтрації епітелію ДШ і зменшенню утворення прозапальних цитокінів.

Здатність карбоцистеїну відновлювати властивості бронхіального слизу, пригнічувати реплікацію респіраторних вірусів і зменшувати синтез прозапальних цитокінів робить вельми перспективним його застосування у схемах комплексної терапії пацієнтів із COVID-19. Для підтвердження протекторних властивостей карбоцистеїну в лікуванні коронавірусної інфекції необхідні нові РКД за участю великої кількості пацієнтів.

Серед молекул карбоцистеїну, представлених сьогодні на фармацевтичному ринку України, особливої уваги заслуговує препарат Флюдітек від компанії «Іннотек» (Франція). Цей препарат із доведеними якістю і безпекою тривалий час використовується в клінічній практиці завдяки своїй мукорегуляторній, муколітичній, протизапальній і антиоксидантній дії. Додавання карбоцистеїну до схеми терапії ХОЗЛ зменшує частоту загострень і позитивно впливає на такі симптоми, як кашель і важкість відходження мокротиння. Флюдітек регулює продукцію секрету, знижує його в'язкість, зменшує набряк стінки бронхів і усуває бронхообструкцію. Мукорегуляторна, муколітична і протизапальна властивості препарату сприяють полегшенню відхаркування та очищенню верхніх дихальних шляхів.

Підготував ***Валерій Палько***

Склад лікарського засобу Флюдітек 5%: 1 мл сиропу 5% містить 50 мг карбоцистеїну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Карбоцистеїн. Код АТС R05C B03. **Показання для застосування.** Лікування симптомів порушень бронхіальної секреції та виведення мокротиння, особливо при гострих бронхолегеневих захворюваннях, наприклад при гострому бронхіті; загостреннях хронічних захворювань дихальної системи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в період загострення; I триместр вагітності (у зв'язку з недостатньою кількістю даних щодо тератогенної та ембріотоксичної дії). **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 15 років – 2250 мг карбоцистеїну на добу за 3 прийоми, тобто по 1 дозувальному стаканчику, наповненому до позначки 15 мл, 3 рази на добу, переважно між прийомами їжі. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzy, France. РП № UA/8082/01/02 Наказ МОЗ №1422 від 01.08.2018. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.