

Муцитус

ердостеїн

капс. 150 мг №12

капс. 300 мг №12



**ЦІНУ
ЗНИЖЕНО***

* під "ціну знижено" слід розуміти зниження закупівельної ціни на лікарські форми препарату Муцитус капс. 150 мг №12 і капс. 300 мг №12 від заводу виробника Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу
МУЦИТУС (MUCITUS)

Склад: діюча речовина: *erdosteine*; 1 капсула містить ердостеїну 150 мг або 300 мг; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка для капсул по 150 мг: діамантовий синій (Е 133), кармоїзин (Е 122), хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), желатин; оболонка для капсул по 300 мг: діамантовий синій (Е 133), титану діоксид (Е 171), желатин. **Фармакологічні властивості.** *Фармакодинаміка.* Ердостеїн – муколітична сполука, дія якої опосередкована її активними метаболітами. Ці метаболіти мають вільні тіолові групи, які спричиняють руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів, і таким чином зменшують еластичність та в'язкість слизу. В результаті засіб допомагає очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищує ефективність мукоциліарного механізму у видаленні слизу та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів. Також ердостеїн знижує адгезивну здатність грампозитивних та грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів. Ердостеїн також діє як акцептор вільних радикалів кисню, запобігає їхньому утворенню локально та значущо зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів. На протизапальний ефект ердостеїну *in vitro* та *in vivo* також вказувало зниження синтезу деяких прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8). Ердостеїн перешкоджає інгібуванню альфа-1-антитрипсину тютюновим димом, запобігаючи таким чином ураженням, що спричиняються смогом або тютюнопалінням. Більше того, ердостеїн збільшує концентрацію IgA в дихальних шляхах у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та запобігає інгібуванню гранулоцитів, викликаному тютюнопалінням. *Фармакокінетика.* Ердостеїн швидко абсорбується; метаболізується печінкою, з утворенням щонайменше 3 активних метаболітів, найбільш поширеним (у процентному відношенні) та активним з яких є N-тіодигліколілгомоцистеїн (метаболіт 1, або M1). Основні фармакокінетичні параметри (для M1): максимальна концентрація (C_{max}) – 3,46 мкг/мл; час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) – 1,48 години; площа під кривою «концентрація-час» (AUC) – 12,09 мг/л/год. Рівень зв'язування ердостеїну з білками плазми крові становить 64,5%. Елімінація відбувається через сечу та кал, де були виявлені лише неорганічні сульфати. Період напіввиведення становить більше 5 годин. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Зменшення в'язкості та полегшення відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, таких як бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гіперсекреторна бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба. Профілактика рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія або частковий ателектаз легень. Також цей препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками у випадку бактеріальних інфекцій дихальних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Муцитус призначають внутрішньо незалежно від прийому їжі. Для дітей віком від 8 до 12 років рекомендована доза становить 150 мг 2 рази на добу; для дорослих дітей старше 12 років – по 300 мг 2 рази на добу. Курс лікування визначає лікар. При гострих неускладнених захворюваннях препарат застосовують 5-10 днів. Термін лікування при хронічних захворюваннях визначає лікар. Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна. *Діти.* Препарат протипоказаний дітям віком до 8 років. **Побічні реакції.** Іноді застосування ердостеїну може спричинити небажані реакції з боку шлунково-кишкового тракту, такі як відчуття печіння та болі в шлунку, нудота, блювання та, рідко, діарея. В декількох випадках на початку терапії спостерігалися агевзія або дизгевзія. Реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипання або неочікувана гіперпірексія, еритема, набряк Квінке, виникають рідко. З боку нервової системи можливий головний біль. **Упаковка.** По 6 капсул у стрипі, по 2 або 5 стрипів у картонній упаковці. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Плот № 25-27, Сюрвей № 366, Прем'єр Індастріал Істейт, Канчигам, Даман –396 210 (Фаза II), Індія.

MACLEODS

Представництво в Україні: ТОВ "Маклеодс Фармасьютикалз Лімітед"

Україна, Київ, вул. Здолбунівська, 7д, тел./факс: (044) 574-42-94, e-mail: macleods@nbi.com.ua

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях та розповсюдження серед лікарів на семінарах, симпозіумах та конференціях, присвячених медичній тематиці. За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво компанії.

M. Moretti, Италия

Роль эрдостеина в лечении ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это прогрессирующая болезнь, которая характеризуется ограничением воздушного потока в дыхательных путях, в значительной степени являющимся необратимым. Важную роль в патогенезе этого заболевания играет оксидантно-антиоксидантный дисбаланс, а данная статья посвящена эрдостеину – муколитическому препарату с выраженной антиоксидантной активностью, который может улучшить результаты лечения ХОЗЛ.

Лечение ХОЗЛ обычно включает в себя профилактические меры, такие как отказ от курения, и медикаментозные средства, в том числе бронхолитики, кортикостероиды, антибиотики и муколитики. Гиперсекреция слизи является важным звеном патогенеза ХОЗЛ и ассоциируется с худшими исходами. Применение муколитических препаратов позволяет уменьшить вязкоэластичные свойства мокроты и улучшить ее клиренс. У пациентов с обострением хронического бронхита (ХБ) или ХОЗЛ добавление муколитиков к стандартной терапии способствует существенному уменьшению выраженности симптомов и улучшению мукоцилиарного клиренса (МЦК). У больных с клинически стабильным ХОЗЛ применение муколитиков ассоциируется со снижением частоты и длительности обострений. В систематическом обзоре Кокрановского сотрудничества (P.J. Poole, P.N. Black, 2006) сделан вывод о том, что длительный прием муколитических препаратов может быть особенно полезным для пациентов с частыми, продолжительными и/или тяжелыми обострениями ХОЗЛ.

Появляется все больше доказательств того, что в патогенезе как местного воспаления в легких, так и системных проявлений ХОЗЛ, важную роль играет окислительный стресс. Благоприятные эффекты муколитического препарата эрдостеина включают не только изменение вязкости слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса, но и клинически значимый прямой антиоксидантный эффект, а также синергизм с антибактериальной терапией. Эти свойства эрдостеина могут быть успешно использованы в лечении ХОЗЛ.

Фармакология

Эрдостеин был создан как муколитический препарат и с 1995 года широко применяется по этому показанию более чем в 40 странах мира. Молекула эрдостеина характеризуется наличием двух атомов серы, один из которых включен в алифатическую боковую цепь, а второй – в гетероциклическое кольцо (тиолактон). Молекула устойчива только в сухом состоянии или в кислой среде желудка. При переходе в более щелочную среду тиолактоновое кольцо медленно открывается с превращением в конечном итоге (в кровеносном русле) в активный метаболит – N-тиодигликолилгомоцистеин (метаболит I). Наличие у него свободной тиоловой группы (SH) обеспечивает многофакторный механизм действия препарата (табл.).

Муколитическая активность. Свободная сульфгидрильная группа взаимодействует с дисульфидными мостиками гликопротеинов бронхиальной слизи, изменяя физические свойства мокроты. В исследованиях с участием больных с ХБ и ХОЗЛ (как с обострением, так и со стабильным течением) была подтверждена способность эрдостеина снижать вязкость и эластичность мокроты, уменьшать содержание в ней фукозы и сухую макромолекулярную массу (маркеры содержания гликопротеинов в слизи), улучшать мукоцилиарный клиренс, сокращать общий объем бронхиального секрета при обострении (S. Busin, 1991; C.F. Marchioni et al., 1990; D. Olivieri et al., 1991; R. Scuri et al., 1988).

Антибактериальная активность. Сульфгидрильная группа метаболита I может ингибировать адгезию бактерий к слизистой оболочке, что подтверждено в исследовании *in vitro* (P.C. Braga et al., 1999), и благодаря этому предупреждать бактериальную колонизацию нижних дыхательных путей.

Таблица. Многофакторный механизм действия эрдостеина
Муколитический эффект
Снижение вязкости мокроты
Улучшение мукоцилиарного клиренса
Антибактериальная активность
Подавление адгезии бактерий к слизистой оболочке дыхательных путей
Повышение концентрации антибиотика в мокроте
Антиоксидантный и противовоспалительный эффекты
Повышение уровня глутатиона в бронхоальвеолярной жидкости
Снижение продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов
Снижение уровня провоспалительных цитокинов в бронхиальном секрете

Кроме того, G. Ricevuti и соавт. (1988) показали, что при добавлении эрдостеина к амоксициллину у больных с обострением ХОЗЛ/ХБ концентрация антибиотика в мокроте (но не в сыворотке) значительно возрастает. Вероятно, муколитическая активность эрдостеина улучшает диффузию амоксициллина в бронхиальный секрет, что обеспечивает синергетическую эффективность этих препаратов.

Антиоксидантная и противовоспалительная активность. Доклинические исследования *in vitro* показали наличие у метаболита I способности напрямую связывать свободные радикалы (K. Miyake et al., 1999; H. Hosoe et al., 2002; P.C. Braga et al., 2000).

В исследованиях на животных эрдостеин оказывал защитное действие при различных типах повреждения тканей, опосредованных окислительным стрессом. В этих работах он предотвращал накопление свободных радикалов и повышал активность антиоксидантных защитных механизмов, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов, инфильтрацию тканей нейтрофилами и апоптоз клеток (M. Moretti, C.F. Marchioni, 2007).

Антиоксидантный эффект эрдостеина был подтвержден и в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у здоровых курильщиков (I. Basyigit et al., 2005) и у пациентов с ХОЗЛ (R.W. Dal Negro et al., 2008), у которых применение этого препарата вызывало уменьшение уровня свободных радикалов, провоспалительных цитокинов, маркеров активности перекисного окисления липидов. Также R.W. Dal Negro и соавт. (2008) показали, что эрдостеин может восстанавливать чувствительность β_2 -адренергических рецепторов у курильщиков с ХОЗЛ и сниженным ответом на салбутамол, что косвенно подтверждает его защитный эффект против перекисного окисления липидов.

Еще одна работа R.W. Dal Negro и соавт. (2008) показала существенное снижение концентрации лейкотриенов (ЛТВ₄ и ЛТЕ₄) в сыворотке и моче у пациентов с легкой бронхиальной астмой и стабильным ХОЗЛ после 10-дневного курса приема эрдостеина, коррелировавшее со снижением уровня активных форм кислорода, что свидетельствует о потенциальной противовоспалительной активности препарата. Ранее M. Dal Sasso с коллегами (2005) продемонстрировали синергетическую активность эрдостеина и кортикостероидов *in vitro*.

Клиническая эффективность

Эффективность эрдостеина была изучена более чем в 20 контролируемых клинических исследованиях.

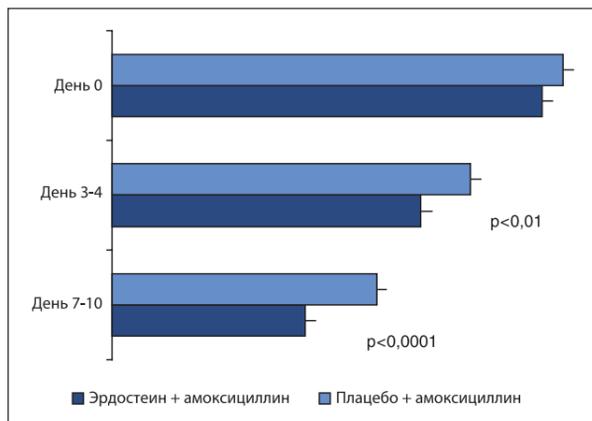


Рис. 1. Динамика общей клинической оценки при лечении обострения ХОЗЛ амоксициллином в комбинации с эрдостеином или плацебо

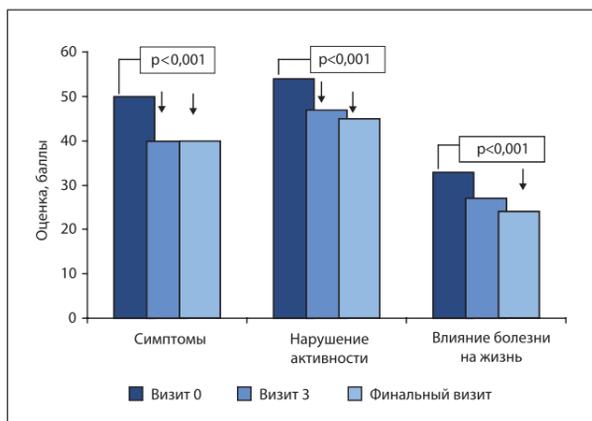


Рис. 2. Динамика показателей отдельных доменов SGRQ у пациентов со стабильным ХОЗЛ, получавших в течение 8 месяцев эрдостеин в исследовании EQUALIFE

Лечение обострений ХБ или ХОЗЛ

В международном многоцентровом проспективном двойном слепом исследовании ESCOBES принимали участие 237 пациентов с обострением ХБ или ХОЗЛ, которых рандомизировали в две группы для лечения комбинацией амоксициллина с эрдостеином (А + Е) или с плацебо (А + П). Длительность терапии составляла от 7 до 10 дней. В качестве первичной конечной точки эффективности была выбрана общая клиническая оценка, включавшая такие параметры, как внешний вид и вязкость мокроты, затруднение ее откашливания, хрипы при аускультации, выраженность кашля и одышки. В итоге в группе А + Е было отмечено достоверно более раннее и более выраженное улучшение общей клинической оценки по сравнению с группой А + П. Такие же результаты были получены и в дополнительном анализе, включившем только пациентов, удовлетворяющих спирометрическим критериям диагноза ХОЗЛ согласно рекомендациям GOLD (n=175) (рис. 1).

В похожем исследовании К.С. Mohanty и соавт. (2001) добавление эрдостеина к ципрофлоксацину также приводило к более выраженному и более быстрому уменьшению выраженности клинических симптомов по сравнению с группой, получавшей только антибиотик.

При сравнении с другими муколитиками при обострении ХОЗЛ эрдостеин продемонстрировал как минимум сопоставимую или же более высокую эффективность. Так, в исследовании J.C. Tellings и соавт. (1991) у пациентов, принимавших эрдостеин, отмечено более быстрое и более существенное уменьшение тяжести и частоты симптомов по сравнению с амброксолом. В исследовании A. Zanasi и др. (1991) эрдостеин превзошел N-ацетилцистеин в снижении частоты кашля, уменьшении вязкости и объема мокроты. При этом в группе эрдостеина наблюдалось меньше желудочно-кишечных побочных эффектов и, соответственно, лучший комплаенс.

Post hoc анализ, проведенный J. Naughey и соавт. (2007), показал высокую экономическую эффективность добавления эрдостеина к стандартной схеме терапии обострения ХОЗЛ.

Кратко- и долгосрочная терапия при стабильном ХОЗЛ

В двух двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях краткосрочное лечение (<12 недель) эрдостеином привело к улучшению оцениваемых клинических показателей (объем мокроты, выраженность симптомов, показатели функции легких) по сравнению с группой плацебо (G. Ghiringhelli et al., 1995; M. Aubier et al., 1999).

Задачей более продолжительных исследований была оценка способности эрдостеина уменьшать частоту и тяжесть обострений ХОЗЛ – одного из важнейших факторов, определяющих прогноз и экономическое бремя этого заболевания, а также качество жизни больных. Одним из них стало многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование EQUALIFE, включившее 155 больных ХОЗЛ, получавших эрдостеин 600 мг/сут или плацебо в дополнение к стандартной терапии в течение 8 месяцев. За этот период времени у пациентов, получавших эрдостеин, было на 30% меньше обострений и на 58% меньше дней, проведенных в больнице, по сравнению с группой плацебо. Применение эрдостеина также привело к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, согласно опросникам SGRQ (госпиталя св. Георгия) и SF-36 (рис. 2). Фармакоэкономический анализ результатов этого исследования показал снижение расходов в группе эрдостеина на 30% по сравнению с плацебо.

Безопасность и переносимость

Эрдостеин не оказывает влияния на желудочную слизь, поскольку в кислой среде обе тиоловые группы блокированы. Клинические исследования подтвердили хорошую гастроинтестинальную переносимость препарата как при краткосрочном, так и при длительном лечении, в отличие от других муколитиков.

Для эрдостеина не установлены какие-либо клинически значимые лекарственные взаимодействия.

Отдельные исследования у пожилых лиц и у больных с легкой почечной или печеночной недостаточностью не показали повышения частоты нежелательных реакций. У пациентов, страдающих тяжелой печеночной или почечной недостаточностью, дозу препарата стоит уменьшить вдвое.

Постмаркетинговые исследования безопасности подтвердили, что эрдостеин очень хорошо переносится пациентами и не вызывает каких-либо опасений.

Список литературы находится в редакции

Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко