

Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків

Вислів «*Amor et tussis non celatur*» (лат. «Кохання та кашель не приховаєш») є актуальним не лише для закоханої людини, а й для лікаря, котрий розуміє, що кашель приховувати не лише важко, це вкрай небезпечно і для пацієнта, і для суспільства. Кашель є однією з найчастіших причин звернення до сімейного лікаря та пульмонолога. В умовах пандемії туберкульозу та коронавірусної хвороби (COVID-19) пацієнт із кашлем миттєво стає не тільки об'єктом пильної уваги з боку оточення, але й реальною загрозою поширення інфекції.

Однією з головних причин кашлю є запальний процес у своєму гострому чи хронічному прояві. Розвиток кашлю або як ознаки маніфестації запальної реакції, або як захисного евакуаційного фактора 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 відіграє роль пускового чинника запального процесу й поділяється на дві стадії: первинну та вторинну [3].

Первинна альтерація – це сукупність змін обміну речовин, фізико-хімічних властивостей, структури та функції клітин і тканин, які виникають унаслідок прямого впливу етіологічного фактора запалення. Первинна альтерація як результат взаємодії етіологічного чинника з організмом зберігається та служить причиною запалення й після припинення цієї взаємодії [1, 3]. Реакція вторинної альтерації свого роду пролонгує дію причини запалення [3]. Якщо первинна альтерація є результатом безпосередньої дії пошкоджувального агента, то вторинна не залежить від нього та може тривати й тоді, коли цей агент уже не чинить впливу.

Суть першої фази запалення полягає в тому, що бактерії чи віруси, шкідливі фактори довкілля чи виробничого процесу призводять до місцевих змін у вигляді альтерації тканин і складових їхніх клітин, вивільнення біологічно активних речовин, серед яких ключовими компонентами балансу прогресування запалення та, відповідно, патології є інтерлейкін (ІЛ) -6 і -8 [1-4]. Ці біологічно активні сполуки здатні активувати ендотелій, нарощувати подальшу експресію адгезивних молекул, що супроводжується черговим виділенням низькомолекулярних медіаторів запалення – гістаміну, простагландинів, які генералізують розвиток запальної реакції (рис. 1) [4].

Наступна фаза – ексудація – вихід рідкої частини крові, електролітів, білків і клітин через судинну стінку в запальну тканину. Основний механізм ексудації – підвищення проникності судинної стінки – зумовлений дією низки патогенетичних факторів. До них належать: руйнування судинної стінки при альтерації; округлення ендотеліальних клітин й утворення складчастості плазматичної

мембрани ендотеліоцитів при скороченні цитоскелета. Судинні реакції у вогнищі запалення, що супроводжуються зміною проникності судин стінки, призводять також до міграції лейкоцитів й інших формених елементів крові за межі мікросудин [1, 3, 4]. Виникає набряк слизової, збільшується в'язкість мокротиння (рис. 1, 2). Ескалатор мукоциліарного кліренсу зупиняється (*functio laesa*). Виникає захисний рефлекс – кашель.

Найбільш ефективним і безпечним для оточуючих способом очищення дихальних шляхів є шлях, запропонований природою, – нормальна робота війок миготливого епітелію. Оportet quod natura facied et fiat («Роби згідно з велінням природи») – так казав Гіппократ, і тому в даній фазі при запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів домінують роль відіграватимуть препарати, здатні регулювати фізико-хімічні властивості

мокротиння й евакуаційні системи на рівні війчастого епітелію [2, 4].

Підсумком запального процесу та його завершенням є проліферація, котра включає в себе три стадії [3]: власне проліферацію, тобто розмноження клітин; синтез позаклітинних компонентів сполучної тканини – колагену, еластину, протеогліканів, глікопротеїну-1; інгібування ферментів α_2 -макроглобуліном, припинення руйнівних явищ, генерації вільних радикалів, пригнічення активності клітин запалення та лімфоцитів. Умови для її розвитку закладено вже в самому початку запального процесу, коли біологічно активні речовини, що виникають в осередку запалення, стимулюють розмноження місцевих клітинних елементів, насамперед фіброцитів, гістіоцитів, клітин адвентиції, ендотелію тощо. Причому активність цих саногенетичних механізмів корелює з об'ємом первинної альтерації та первинної активації прозапальних цитокінів [1-3].

Важливо зазначити, що запалення – це не лише кашель, а й розвиток серйозних ускладнень: на тлі набряку слизової оболонки бронхів, надмірної кількості харкотиння та неможливості його евакуувати спостерігаються [7] бронхоспазм і колонізація дихальних шляхів патогенною флорою, наслідком чого є розвиток тяжкого бронхіту, пневмонії, загострення хронічного бронхіту та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ).

Власне, тому при подоланні кашлю особливої уваги набуває не тільки муколітична, але й 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 належить до фармакотерапевтичної групи муколітиків (код АТХ R05CB15), але має дві точки прикладання – кашель і запалення [8, 9]. Оригінальний ердостеїн, відомий під брендовою назвою Ермуцин (реєстраційне посвідчення: UA/14088/01/01), виробляється італійською компанією Edmond Pharma, котра входить до складу Recipharm Group (Швеція), та представлений у більш ніж 40 країнах [10].

Показаннями до використання Ермуцину є стани, що потребують зменшення в'язкості та полегшення

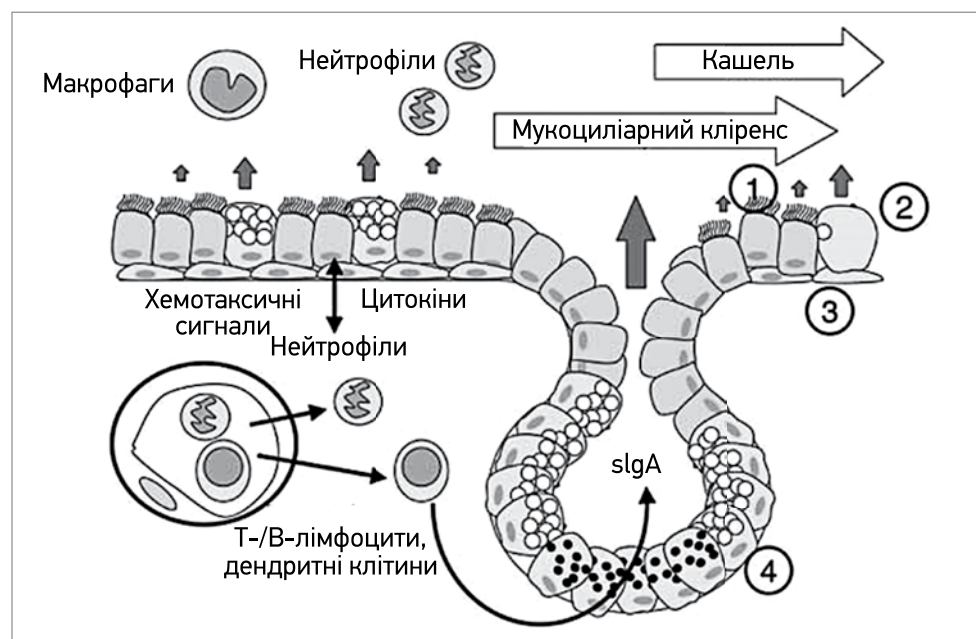


Рис. 1. Патогенез запального процесу [5]

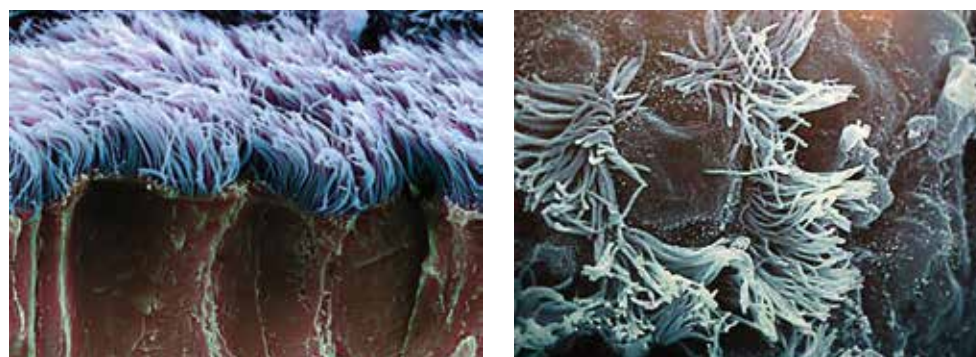


Рис. 2. Миготливий епітелій у нормі та при запаленні (растрова електронна мікроскопія) [6]

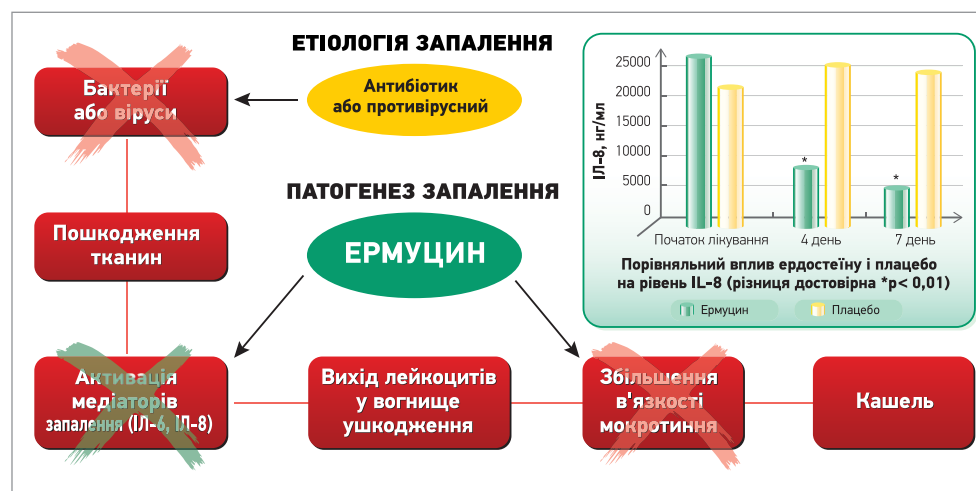


Рис. 3. Механізм дії ердостеїну [8, 9, 14, 17]



М.М. Островський

відхаркування бронхіального секрету при лікуванні гострих і хронічних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів: бронхіт, риніт, синусит, ларингофарингіт, загострення хронічного бронхіту, ХОЗЛ, гіперсекреторна («волога») бронхіальна астма, бронхоектатична хвороба [8]. Препарат показаний як супутня терапія з антибіотиками при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів і для профілактики рецидивних епізодів інфекцій та ускладнень після хірургічних втручань, таких як пневмонія чи ателектаз легень [8].

Муколітичний ефект реалізується завдяки руйнуванню дисульфідних містків, які зв'язують волокна глікопротеїнів, унаслідок чого зменшуються еластичність і в'язкість слизу. Метаболіти ердостеїну сприяють очищенню дихальних шляхів від секрету та підвищують ефективність мукоциліарного механізму евакуації слизових і слизово-гнійних виділень із верхніх і нижніх дихальних шляхів. Проте цей інноваційний муколітик на особливу увагу заслуговує, власне, через яскраво виражений додатковий плюс – вплив на каскад запального процесу (рис. 3).

Із метою впливу на запалення при патології органів дихання застосовуються такі лікарські засоби, як інгалаційні кортикостероїди (ІКС) [11, 12], зокрема як базова терапія в пацієнтів із бронхіальною астмою та ХОЗЛ. Під впливом ІКС зменшується вміст прозапальних клітин у тканинах легень, а також рівень основних медіаторів запалення та прозапальних цитокінів. Окрім того, ці препарати демонструють антиоксидантну дію. Зважаючи на зниження сприйняття ІКС під впливом оксидативного стресу, характерного для ХОЗЛ, ці засоби призначають у високих добових дозах.

Одним із механізмів протизапальної дії кортикостероїдів є здатність стимулювати синтез білка, котрий блокує активність фосфоліпази А2, що сприяє зменшенню утворення простагландинів, тромбоксану та лейкотрієнів. Інгібувальну дію на активність фосфоліпази А2, але відмінним від стероїдів шляхом – блокуючи транспорт іонів Ca^{2+} , що необхідні для активації фосфоліпази, чинить фенспірид – протизапальний засіб нестероїдної природи. Препарат має виражену протизапальну дію за рахунок зниження вмісту прозапальних клітин і цитокінів. Фенспірид має здатність нормалізувати бронхіальну секрецію та мукоциліарний кліренс, зменшувати набряк слизової оболонки при запаленні, довів свою клінічну ефективність при лікуванні гострого бронхіту та як базисна терапія ХОЗЛ [11, 12]. Але 2019 р. фенспірид був заборонений через вплив на подовження інтервалу QT [13].

Ермуцин має доведену протизапальну дію та демонструє відмінний профіль безпеки: навіть у разі тривалого прийому протягом 12 міс частка пацієнтів, які мали побічні ефекти, не відрізнялася від такої в групі плацебо [14]. Протизапальна дія препарату *in vitro* та *in vivo* ґрунтується на пригніченні синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 [8, 9, 15], які є ключовими цитокінами, що беруть безпосередню участь у формуванні нейтрофільного запального процесу в бронхіальному дереві та легеневій

паренхімі [3, 4, 16]. Вони синтезуються різними імункомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення в організм патогенів, таких як віруси, бактерії, токсини, котрі є потенційними агентами, що спричиняють гострі запальні захворювання чи загострення хронічних запальних захворювань дихальних шляхів. ІЛ-6 синтезується Т- і В-лімфоцитами, макрофагами й іншими клітинами та є не тільки маркером запалення дихальних шляхів, а й предиктором потенційного ушкодження альвеолярного епітелію, що призводить до ремоделювання бронхіального дерева та втрати еластичності легеневої тканини [1-4].

Продуктами ІЛ-8 є лімфоцити, нейтрофілі гранулоцити, різні епітеліальні

клітини, фібробласти, гепатоцити, проте найперше – моноцити/макрофаги й ендотеліоцити [1, 3, 4]. Основна роль ІЛ-8 полягає в хемотаксичному й активувальному впливі на нейтрофіли [18], у посиленні міграції фагоцитів у вогнище пошкодження (легеневу паренхіму, слизову оболонку бронхів) та активації ними синтезу молекул адгезії. Цей факт є дуже важливим, оскільки при бронхіті, в тому числі хронічному, пневмонії, ХОЗЛ саме нейтрофіли відіграють ключову роль у виникненні запального процесу в *locus morbi*, на відміну від еозинофільного запального процесу, що домінує при бронхіальній астмі [3, 4]. Із підвищенням продукції ІЛ-6 та ІЛ-8 пов'язують процеси ремоделювання

бронхів і розвиток незворотної бронхообструкції, що є фундаментом для прогресування ХОЗЛ [3, 16].

Вплив Ермуцину на інгібування синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 є особливо важливим у разі ХОЗЛ, оскільки для цієї патології характерне постійне підвищення продукції зазначених прозапальних трансмітерів, навіть у період ремісії захворювання [3], а їх блокування, безумовно, зменшує інтенсивність запального процесу та пов'язаних із ним ускладнень [8, 9].

Окрім того, ердостеїн перешкоджає інгібуванню тютюновим димом α_1 -антитрипсину та гранулоцитів, запобігаючи ураженням, які спричиняє смог

Продовження на стор. 26.

ЕРМУЦИН®

ердостеїн

СИЛЬНИЙ І ШВИДКИЙ МУКОЛІТИЧНИЙ ЕФЕКТ^{1,2}



ВИРАЖЕНА ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ^{1,2,3}



ДОСТОВІРНО ЗНИЖУЄ РИЗИК ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХОЗЛ ТА ХБ⁴



Травень 2020

Dileo
FARMA

04119, м. Київ, вул. Юрія Іллєнка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

Коротка характеристика лікарського засобу Ермуцин.
Р/с № UA/14088/01/01. Наказ МОЗ № 2319, від 21.11.2019.

Склад: діюча речовина: erdosteine. 1 капсула містить ердостеїну 300 мг. **Показання:** Для 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. **Протипоказання:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених або до речовин, що містять вільні SH-групи. Слід припинити застосування цього препарату в таких випадках: при розладах з боку печінки (наприклад при збільшенні рівнів лужної фосфатази або трансаміназ у сироватці крові тощо); при нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 25 мл/хв); при гомоцистурії; при виразковій хворобі в активній фазі. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не спостерігалось жодних небажаних взаємодій з іншими лікарськими засобами, які часто застосовуються при інфекціях дихальних шляхів та ХОЗЛ, такими як теофілін, бронхолітичні сполуки, еритроміцин, амоксицилін або сульфаметоприм. Ердостеїн потенційно діє деяких антибіотиків (наприклад амоксициліну, кларитроміцину), які можуть застосовуватися з терапевтичною метою, а також може застосовуватися разом із бронходилататорами (теофіліном або бета-2-адреноміметиками, лікарськими засобами від кашлю та ін.). Було доведено синергійний ефект ердостеїну при одночасному застосуванні з будесонідом та салбутамолом. **Спосіб застосування і дози:** Препарат Ермуцин призначений для застосування дорослим по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день. Лікування може тривати до 10 днів. **Побічні реакції:** З боку нервової системи: дуже рідко – головний біль. З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – задишка. З боку шлунково-кишкового тракту: дуже рідко – смакові розлади (агевзія або дисгевзія), нудота, блювання, діарея, відчуття печіння та болі в шлунку. З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко – кропив'янка, почервоніння, екзема. З боку імунної системи: рідко – набряк Квінке. **Загальні розлади:** рідко – неочікувана гіперперексія. **Для отримання детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ермуцин. Затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2319, від 21.11.2019. р/с № UA/14088/01/01.

2. Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. Trends Med 2012; 12(3):133-142.

3. Dal Negro R. et al. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. Pulm Pharmacol Ther. 2018.

4. Rogliani 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 May 27;20(1):104.

Є ПЛЮС!

Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості інноваційних муколітиків

Продовження. Початок на стор. 24.

або куріння; збільшує рівень IgA в дихальних шляхах у пацієнтів із ХОЗЛ [8, 15]. Відомо, що молекула ердостейну діє також як акцептор вільних радикалів кисню, запобігаючи їх локальному утворенню, та значно зменшує рівень 8-ізопростану як маркера перекисного окислення ліпідів [8, 15].

Поєднання муколітичної та проти-запальної дії реалізується в низці особливо цінних для практичних лікарів ефектів. Завдяки тому, що препарат впливає не тільки на кашель, але й на його причину – запалення, робота мукоциліарного епітелію відновлюється вже на 3-й день лікування, а кашель стає нечастим, м'яким, минає швидше (рис. 4).

Як переконливо доводить мета-аналіз за участю 1748 пацієнтів (рис. 5), ердостейн достовірно (на відміну від ацетилцистеїну) зменшує ризик ускладнень і госпіталізації при загостреннях ХОЗЛ, що є виявом поєднання муколітичного та проти-запального ефектів [8, 9, 17]. На цьому варто наголосити, оскільки госпіталізація завжди зумовлює збільшення не тільки фінансового навантаження, а й ризику летальності [8, 19].

У дослідженні RESTORE доведено вплив ердостейну на частоту та тривалість загострень ХОЗЛ. Отримані результати дали змогу включити ердостейн у міжнародні (GOLD, 2019) та національні (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах) протоколи лікування ХОЗЛ [19, 20]. RESTORE [14] є проспективним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, до якого залучили 467 пацієнтів із ХОЗЛ віком 40-80 років. Ступінь тяжкості захворювання визначено приблизно порівно як GOLD II (помірний) і GOLD III (тяжкий). Базова терапія була такою: 60% пацієнтів приймали інгаляційний М-холінолітик пролонгованої дії, тоді як 40% використовували комбіноване лікування пролонгованим β_2 -адреноміметиком з ІКС. Учасники отримували додатково до базової терапії 300 мг ердостейну 2 рази на день або плацебо впродовж 12 міс. Капсули ердостейну та плацебо було виготовлено компанією Edmond Pharma (Італія). Основною кінцевою точкою дослідження була кількість загострень.

При лікуванні ердостейном спостерігалось (табл.) зниження частоти всіх загострень на 19,4% (0,91 проти 1,13 загострень на пацієнта⁻¹·рік⁻¹ для ердостейну та плацебо відповідно; $p=0,01$), а помірних загострень – на 57,1% (0,23 проти 0,54 загострень на пацієнта⁻¹·рік⁻¹ для ердостейну та плацебо відповідно; співвідношення ризиків 0,429; $p=0,002$) [14]. Важливо, що зменшення частоти загострень не залежало від того, чи використовували пацієнти ІКС. Найімовірніше, це можна пояснити плейотропними ефектами ердостейну, а саме протизапальною дією.

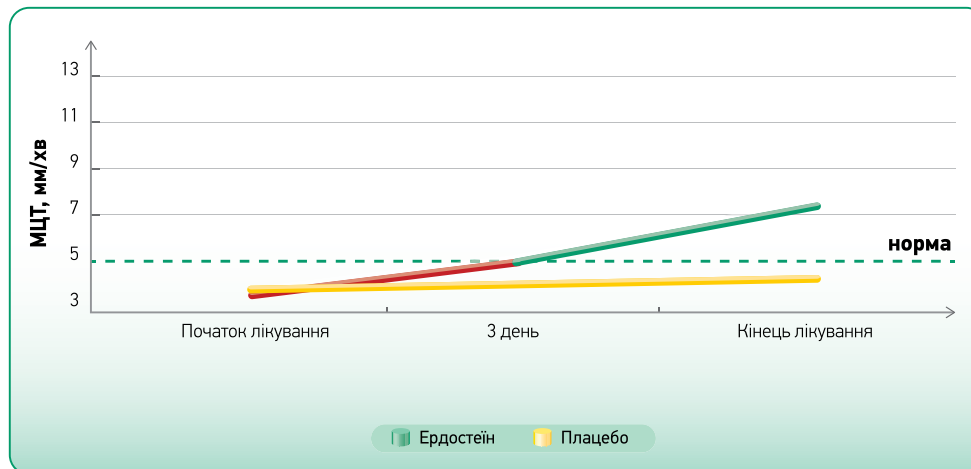
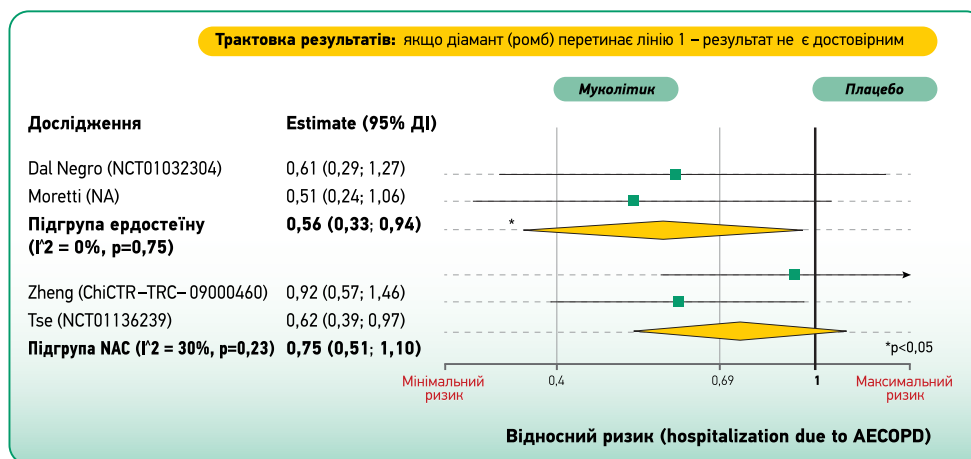


Рис. 4. Вплив ердостейну на швидкість мукоциліарного транспорту [9, 21]



Порівняльний ризик впливу ердостейну (Ермуцину) й ацетилцистеїну (NAC) на ризик госпіталізації пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ. Метааналіз 4 рандомізованих клінічних досліджень, 1748 пацієнтів.

Рис. 5. Порівняльна характеристика впливу ердостейну й ацетилцистеїну на ризик госпіталізації пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ [17]

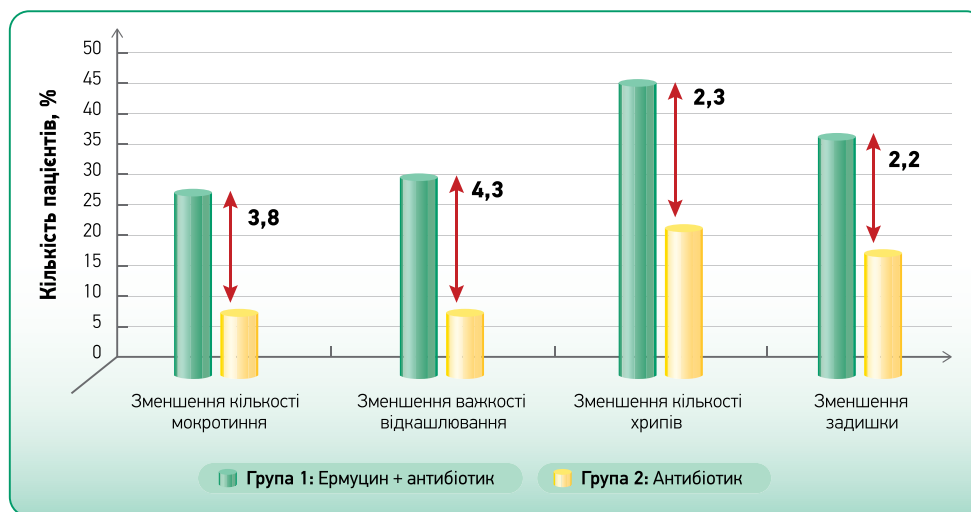


Рис. 6. Вплив комбінованої терапії Ермуцин + антибіотик і монотерапії антибіотиком на динаміку клінічних симптомів у разі загострення ХОЗЛ [9]

Ермуцин добре комбінується з антибіотиками. Ця молекула здатна знижувати адгезивну здатність грампозитивних і грамнегативних бактерій до епітелію дихальних шляхів, що зменшує їх бактеріальну колонізацію та ризик бактеріальної суперінфекції [8]. Антибіотик впливає на етіологію запалення, знищуючи бактерії, а ердостейн – на його патогенез за рахунок блокади

медіаторів запалення та модифікації евакуації слизу з дихальних шляхів. До того ж ердостейн підвищує концентрацію амоксициліну в бронхіальному секреті [8]. Отже, клінічний ефект комбінації антибіотика й Ермуцину буде вищим, ніж у разі монотерапії антибіотиком (рис. 6) [9].

В умовах пандемії коронавірусу окремо потрібно зауважити, що ефекти

регуляції цитокінового каскаду завдяки інгібуванню синтезу ІЛ-6 та ІЛ-8 і перекисного окислення ліпідів, потенціювання антибіотикотерапії [8] надають можливості використання муколітика ердостейну при COVID-19 і вторинних бактеріальних ускладненнях із боку органів дихання.

З огляду на вищезазначені факти можна констатувати, що Ермуцин має низку цінних для лікарів переваг перед іншими муколітиками. На відміну від ацетилцистеїну, його можна приймати разом з антибіотиками. Приймаючи ацетилцистеїн, згідно з інструкцією, необхідно дотримуватися 2-годинного інтервалу. Якщо це правило порушується, то мають місце відразу дві невдачі: не спрацює муколітик та інактивується антибіотик. Зважаючи на низький рівень дисципліни хворих, такий розвиток подій є цілком імовірним. Окрім того, ердостейн порівняно з ацетилцистеїном достовірно зменшує ризик госпіталізації пацієнтів із тяжким бронхітом.

На відміну від амброксолу, Ермуцин включений у протоколи GOLD (2019) і національні адаптовані клінічні настанови з лікування ХОЗЛ. Той факт, що Ермуцин рекомендовано для лікування такого важкого захворювання, як ХОЗЛ, у ролі базової терапії поряд із бронхолітиками й ІКС, безперечно, свідчить про його високу клінічну ефективність.

Порівнюючи Ермуцин із генеричними засобами, слід зазначити, що генерик і оригінальний препарат явно відрізняються один від одного й однакова назва субстанції ще не гарантує однаковий клінічний ефект. Відмінності між генериком і оригінальним препаратом спостерігаються ще на етапі створення. Процес створення оригінального засобу тривалий і дорогий – від синтезу молекули до кількох етапів доклінічних і клінічних досліджень, після котрих препарат проходить реєстрацію. Дослідження оригінального лікарського засобу з дотриманням правил GCP тривають і після реєстрації.

У процесі створення генериків відсутні три етапи клінічних досліджень, перед реєстрацією проводиться тільки дослідження біоеквівалентності. До того ж допускається різниця у 20% щодо швидкості та ступеня всмоктування між оригінальним препаратом і генериком при проведенні аналізу біоеквівалентності. Отже, наявність останньої – лише припущення, що генерик виявиться таким самим, як і оригінальний засіб, а це не гарантує терапевтичної еквівалентності та безпеки препарату [12]. Призначаючи Ермуцин, лікар може бути впевнений у тому, що заявлений ефект буде досягнутий, тому що рекомендує оригінальний препарат, саме той, з яким проводилися клінічні дослідження [10].

Для лікування кашлю при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів, загостреннях ХОЗЛ і хронічному бронхіті Ермуцин призначається по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день до 10 днів [8], а для запобігання загостренню у пацієнтів із ХОЗЛ – по 1 капсулі (300 мг) 2 рази на день протягом 12 міс [14].

Список літератури знаходиться в редакції.

Таблиця. Порівняльна частота загострень ХОЗЛ у разі використання ердостейну порівняно з плацебо

	Частота загострень, пацієнта ⁻¹ ·рік ⁻¹		Відношення ризиків (95% довірчий інтервал)	Величина ефекту	
	Ердостейн	Плацебо		Різниця відносно плацебо, %	Значення p
Загалом	0,91	1,13	0,81 (0,68-0,92)	-19,4	0,01
Із 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