



«За лаштунками» дослідження COVARI: які перспективи використання ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) у терапії COVID-19?

10 вересня у м. Гамбург (Німеччина) відбувся міжнародний симпозиум «Покращення мукоциліарного кліренсу: уроки від інфекцій верхніх дихальних шляхів до COVID-19». Захід організувала німецька фармацевтична компанія G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG з нагоди святкування 50-річного ювілею діяльності у сфері розробки інновацій для лікування респіраторної патології. У рамках наукових дискусій експерти обговорили ефекти й доказову базу ELOM-080 (у Європі відомий під торговою назвою GeloMyrtoI, в Україні – Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) – флагманського препарату в портфелі компанії. Його появі на ринку передували понад 150 практичних спостережень і 31 клінічне дослідження.

Респеро Миртол є дистилатом суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта й лимона (66:32:1:1), має секретомоторну, секретолітичну дію; розріджує та прискорює виведення мокротиння, активуючи мукоциліарний кліренс (МЦК); у високих дозах демонструє протиінфекційний, імуномодулювальний, спазмолітичний і судинорозширювальний ефекти. Цей препарат з успіхом застосовують у лікуванні інфекцій дихальних шляхів, зокрема гострого риносинуситу, гострого й хронічного бронхіту. В Україні Респеро Миртол / Респеро Миртол форте представляє компанія Berlin-Chemie.

За останні роки накопичена переконлива доказова база доцільності додавання засобу до комплексного лікування COVID-19 різного ступеня тяжкості; активно проводяться експериментальні дослідження, клінічні спостереження.



Один із провідних науковців, які досліджують зазначену тематику, – **Michael Dreher, професор, доктор медицини, керівник V клінічного відділення пульмонології та інтенсивної терапії**

Університетської клініки Рейнсько-Вестфальського технічного університету (м. Аахен, Німеччина). У рамках симпозиуму він презентував результати плацебо-контрольованого дослідження COVARI (A clinical trial for assess the efficacy and safety of ELOM-080 in COVID-19 positive in patients with acute respiratory insufficiency – ARI), висновки якого було опубліковано цього року в червні. Дослідження фокусувалося на вивченні ефективності та безпеки ELOM-080 як допоміжної терапії у лікуванні хворих на COVID-19 із гострим респіраторним ураженням.

– «Першими ластівками» поширення COVID-19 у Німеччині вважають поодинокі випадки захворювання в Мюнхені, а перше масове ураження відбулося під час карнавалу в м. Хайнсберг 25 лютого 2020 року, ще до офіційного початку пандемії.

На святі були присутні два носії вірусу, за кілька днів випадки захворювання зафіксували в Аахені, розташованому за 50 км (рис. 1). Наша університетська клініка стала першою в Німеччині, куди госпіталізували

хворих на COVID-19: як у стаціонар, так й у відділення реанімації / інтенсивної терапії (ВРІТ).

Регіон Хайнсберг, котрий межує з Нідерландами, вважають епіцентром пандемії в країні, найбільш постраждалим унаслідок COVID-19. Його також називали у пресі «німецьким Уханем».

У науковій статті ми описали порівняльні характеристики 50 пацієнтів із COVID-19 та гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) або без нього, госпіталізованих в Університетську клініку м. Аахен.

24 інтубовані пацієнти з ГРДС різного ступеня тяжкості перебували на лікуванні у ВРІТ, 26 хворих, здатних дихати спонтанно, але з потребою в кисні лікувалися поза ВРІТ. Середній вік госпіталізованих дорівнював 65 років (медіана – 58-76 років). Середній час від появи симптомів до госпіталізації становив 4 дні. Порівняно з хворими без ГРДС у пацієнтів із ГРДС в анамнезі частіше зустрічалися респіраторні захворювання (58 vs 42%), надмірна маса тіла / ожиріння (83 vs 42%). Відмінності у вірусному навантаженні не зафіксовані, однак у групі з ГРДС виявлялося підвищення рівня маркерів запалення. На основі спостереження ми зробили висновок, що у хворих на COVID-19 без ГРДС можуть виникати потреба в тривалішій госпіталізації через постійно підвищений рівень запалення та залежність від кисню.

Такі пацієнти першої хвили COVID-19 перебували в стаціонарі протягом 12 днів, із них у середньому 8 днів – із кисневою підтримкою, близько 7 днів спостерігалася лихоманка. Через 3 міс після завершення лікування в стаціонарі пацієнтам призначали візит в амбулаторних умовах для огляду. Жодних патологій із боку ємності легень, кардіоваскулярної системи не виявляли, проте в третини обстежених зберігалися кашель і задишка, майже в половини – постійна втома та виснаженість (Daher A. et al., 2020).

Хоча на момент початку пандемії лєвова частка професійних дискусій стосувалася необхідності збільшення кількості ліжок-місць у ВРІТ, симптоматика пацієнтів, госпіталізованих у стаціонар (тяжка, із суттєвим ризиком морбідності,

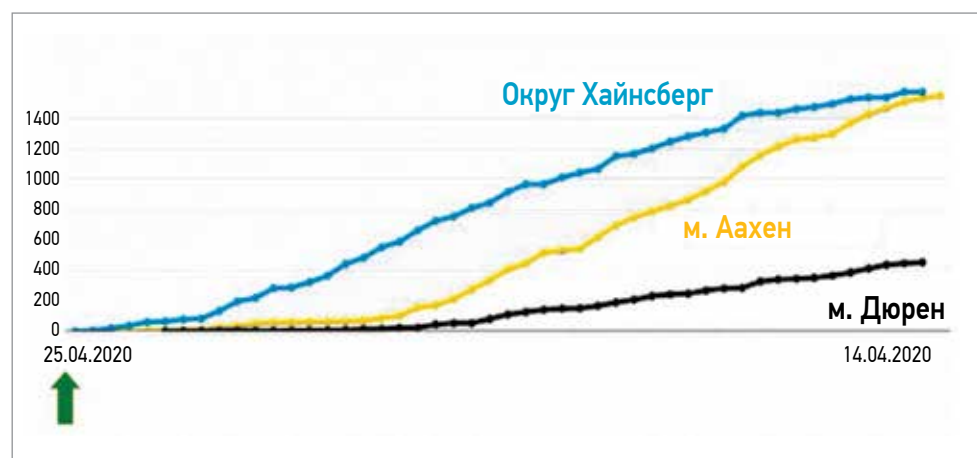


Рис. 1. Локальна ситуація в округах Аахен/Хайнсберг у лютому – квітні 2020 року

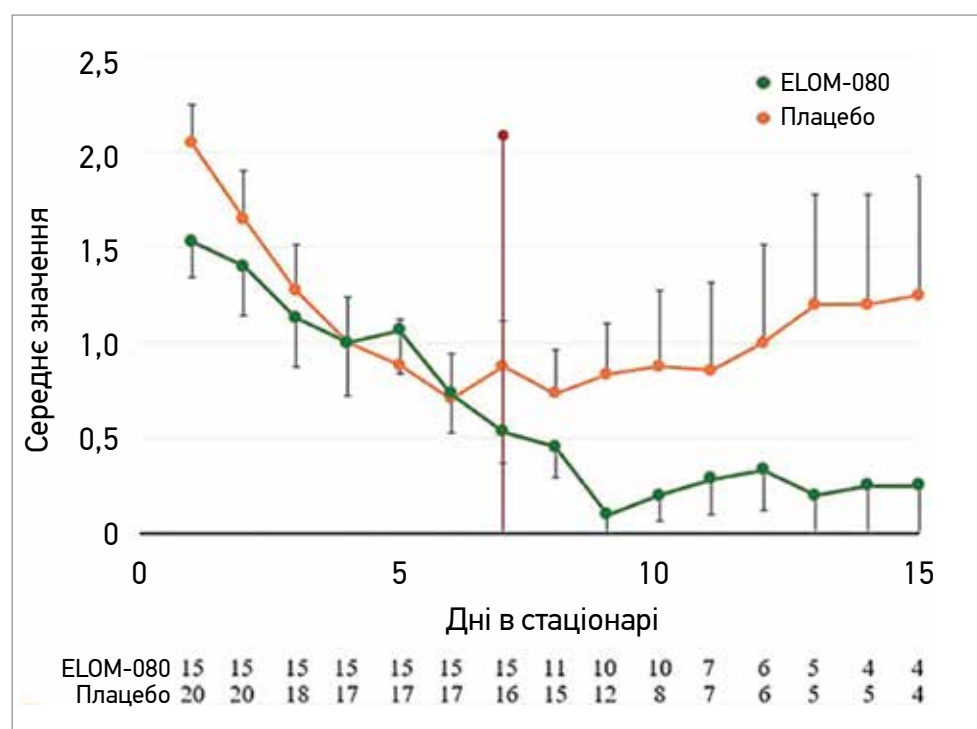


Рис. 2. Виразеність задишки в пацієнтів під час перебування в стаціонарі

Примітки: червона лінія – перший тиждень після рандомізації, цифри під графіком – кількість пацієнтів у кожен день спостереження.

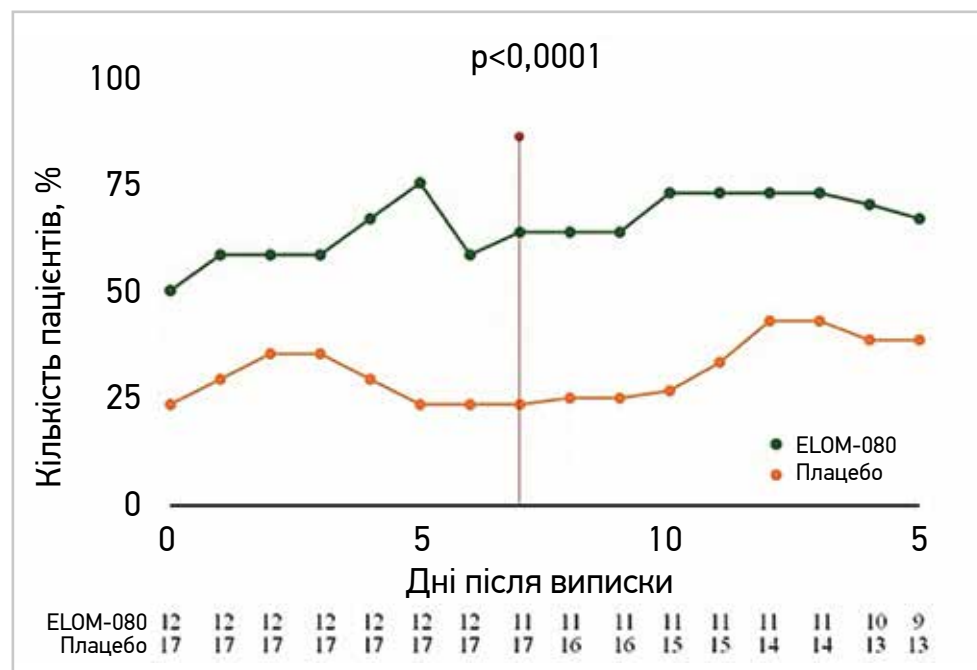


Рис. 3. Частка пацієнтів без задишки при підйомі сходами в домашніх умовах (після виписки зі стаціонару) у групах прийому ELOM-080 та плацебо

Примітки: червона лінія – перший тиждень після рандомізації, цифри під графіком – кількість пацієнтів у кожен день спостереження.

але не критична), та постковідні порушення наштовхнули нас на думку про доцільність клінічного дослідження у цій сфері задля пошуку відповідей на запитання, як можна оптимізувати терапію

зазначеної когорти хворих, які медики застосовували з метою підтримувального лікування тощо.

Підґрунтям для початку спостереження COVARI стали також факт порушення

МЦК, що провокує появу задишки, в пацієнтів із COVID-19 та здатність ELOM-080 впливати на цю патогенетичну ланку, а саме посилювати МЦК. ELOM-080 і до пандемії використовувався для нормалізації МЦК, реалізації протизапального й антибактеріального ефектів у разі респіраторних інфекцій. Тому дослідницька група під моїм керівництвом прийняла рішення оцінити ефективність доповнення стандартної терапії пацієнтів із COVID-19, госпіталізованих у стаціонар і залежних від кисню, препаратом ELOM-080.

Учасників спостереження розподілили на групу прийому ELOM-080 у добовій дозі 2400 мг (по 2 капсули 300 мг 4 р/день) курсом 14 днів і групу плацебо. Дослідження тривало 29 днів. Початково планувалося до кожної групи включити 75 осіб, однак через спад рівня захворюваності влітку 2021 року доцільність такого кроку стала сумнівною, тож довелося відмовитися від подальшого включення пацієнтів у спостереження. Загалом рандомізували 47 хворих, з них 35 осіб долучилися протоколу. Дослідження здійснювали 11 наукових центрів Німеччини (університетів і клінік).

Критеріями включення були вік понад 18 років, лабораторно підтверджений випадок COVID-19, госпіталізація в медичний заклад, киснева підтримка під час перебування в стаціонарі. Дизайн передбачав досить об'ємний перелік критеріїв виключення, серед яких – перебування у ВРІТ.

Первинною кінцевою точкою вважали суму щоденної оцінки клінічного статусу пацієнтів від 1 (смерть) до 7 (виписаний зі стаціонару) – SOSS-14. Вторинними кінцевими точками були зміни респіраторного статусу під час госпіталізації (кількість днів із гіпоксією та використанням додаткового кисню, вираженість типових симптомів COVID-19 – задишки / утрудненого дихання, кашлю, болю в горлі, втоми) і в домашніх умовах (задишка під час ходьби, підйому сходами чи розмови). Безпеку та переносимість оцінювали за частотою виникнення побічних ефектів, зміною життєво важливих функцій і лабораторних показників.

У рамках спостереження здійснили аналіз отриманих даних учасників, які долучилися протоколу PPS: 15 осіб із групи ELOM-080 та 20 – із групи плацебо. Середній вік пацієнтів групи ELOM-080 був більшим (72 vs 54 роки), вони мали вищий ризик кардіоваскулярної патології; при цьому в групі плацебо вагоміша частина хворих застосовувала специфічні засоби для лікування COVID-19.

У ході дослідження COVARI не вдалося досягти первинної кінцевої точки, що ми пов'язуємо з меншою, ніж початково планували, когортою обстежених.

Лікування ELOM-080 не забезпечувало суттєвого впливу на загальне самопочуття пацієнтів порівняно з плацебо ($p=0,49$), проте супроводжувалося певними перевагами: у хворих, які застосовували ELOM-080, вираженість задишки на другому тижні госпіталізації була меншою ($p=0,0035$; рис. 2), як і потреба в кисневій підтримці ($p=0,0229$); у них рідше з'являлася задишка при підйомі сходами в домашніх умовах ($p<0,0001$; рис. 3).

Отже, дослідження COVARI довелося припинити достроково через складнощі з набором пацієнтів. Первинної кінцевої точки досягти не вдалося, а вторинні кінцеві точки свідчать про переваги на користь застосування ELOM-080. Слід зауважити, що отримані дані з огляду на обмежену популяцію учасників варто

інтерпретувати з обережністю, проте переваги ELOM-080 стосовно віддалених наслідків – зменшення частоти задишки та потреби в кисні – є незаперечними, а його здатність посилювати МЦК сприяла мінімізації проявів постковідного синдрому.

Серед найближчих перспектив – ініціація дослідження ASCOVI (рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліпого в паралельних групах) щодо оцінки ефективності та безпеки PB432 у пацієнтів із гострим симптоматичним COVID-19, які лікуються амбулаторно. Очікується, що заплановане дослідження внесе ясність у питання, які додаткові лікарські засоби призначати цій категорії хворих для полегшення їхнього стану та покращення віддалених наслідків.

ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте) – потужний посилювач МЦК (Furst R. et al., 2019; Lai Y. et al., 2014). Він підтримує диференціювання циліндричного епітелію *in vitro*, сприяє відновленню порушеного МЦК після вірусної інфекції. Завдяки протизапальним властивостям застосування ELOM-080 забезпечує користь на ранній стадії запалення, спричиненого COVID-19. Під час подіумної дискусії у рамках симпозиуму прозвучала слушна думка, що призначення ELOM-080 є раціональним підходом на всіх стадіях перебігу COVID-19: і після отримання лабораторного підтвердження інфікування до появи виражених симптомів, і на стадії активного перебігу, й у разі довготривалого COVID-19 (Long COVID), і на фоні постковідного синдрому. За сподіваннями експертів, заплановані клінічні дослідження заповнять наявні прогалини щодо оптимальної дози ELOM-080 та потенціалу лікарських взаємодій.

У рамках симпозиуму, крім терапії COVID-19, було висвітлено багатогранні терапевтичні ефекти фітозасобу в лікуванні гострого риносинуситу, бронхіту; особливості фармакокінетики препарату; його вплив на МЦК. Найцікавіші факти та наукові відкриття стануть темами подальших публікацій на шпальтах «ЗУ».

Підготувала **Олександра Марченко**

3



Респеро Миртол | Респеро Миртол форте

дистилат суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона



ПРИ ГОСТРОМУ СИНУСІТІ ЗНАЧНЕ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ ТА ЗМЕНШЕННЯ ПОТРЕБИ В АНТИБІОТИКАХ VS PLACEBO²

1 капсула

2 показання
(бронхіт та синусит)^{1*}



Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що містять ефірні олії евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол:** 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртол форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання:** 1. Остаточна терапія гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, запальні захворювання шлунка, кишечника та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртол** рекомендовано приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або нещільно напоїв. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендовано приймати по 2 капсули 4-5 разів на добу при клінічній картині гострого запалення. При хронічному процесі приймати по 2 капсули 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 2 капсули Респеро Миртол ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даний препарат призначений дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) приймати по 1 капсулу 4-5 разів на добу. При хронічному процесі приймати по 1 капсулу 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол ввечері, перед сном. Препарат застосовувати після їди. **Респеро Миртол та Респеро Миртол форте** застосовувати після їди. **Спосіб застосування та дози. Капсули Респеро Миртол форте** рекомендовано приймати за

30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або нещільно напоїв. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулу 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення слизової оболонки потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулу 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендовано при довготривалій терапії. Для полегшення ранкового відходження мокротиння при хронічному бронхіті рекомендовано приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртол форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даний препарат призначений дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) приймати по 1 капсулу 2 рази на добу. Препарат застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 1000) можуть виникати більшість дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігалися подібні випадки алергічних реакцій, у тому числі висипки на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк обличчя, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати загострення жовчаної сечоканальної хвороби. **Виробник.** Г. Поль-Боскам (H&K & Co. KG, Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kliner Strasse 11, 25551 Хоенлохтедт, Німеччина/Kieler Strasse 11, 25551 Хоенлохтедт, Germany, PFI 04948/01/01, 04948/01/02). Для додаткової інформації дивитися повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол форте зазвичайно наказом МОЗ України № 1957 від 25.08.2020. Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів. За додатковою інформацією про лікарський засіб звертатися за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна» ТОВ в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березинівська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. Інструкція для медичного застосування препарату (Респеро Миртол та Респеро Миртол форте) № 1957 від 25.08.2020. 2. Federgriff P. Willkomm R. Zimmertmann T. Wirkung von Myrtol® standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis-Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo [Effects of standardized Myrtol® in therapy of acute sinusitis-results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. Laryngopharyngologie. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багаторівневого дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату 300 мг 4р/добу порівняно з плацебо на підставі оцінки симптомів до та після лікування, потреби в застосуванні антибактеріальних засобів та необхідності подальшого лікування. Ступінь тяжкості синуситу оцінювали за шкалою оцінки симптомів; для включення в дослідження необхідно було отримати 10 з 25 максимально можливих балів. Всього в дослідженні було включено 331 пацієнта з діагнозом гострого і хронічного синуситу, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 109/94 пацієнтів в групі застосування препарату Миртол®, 110/97 пацієнтів в групі застосування ефірних олій та 111/100 пацієнтів в групі плацебо. Пацієнти були рандомізовані для отримання препарату Миртол® 300 мг щодня або 300 мг ефірних олій щодня або плацебо щодня протягом 6 ± 2 днів під час періоду подальшого спостереження, який тривав 14 днів. * У складі комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синусит). UA-RES-01-2021-V1 – Visual. Затверджено 04/01/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**