

М. М. Островський, У. І. Шевчук-Будз, І. Я. Макойда МОЖЛИВОСТІ КОНТРОЛЮ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ: РОЛЬ ЕРДОСТЕЇНУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, загострення, лікування, ердостеїн.

Згідно GOLD 2019-2023 у нас є два ресурси для впливу на перебіг ХОЗЛ:

1) подолання стійкої бронхообструкції — бронхолітична терапія;

подолання хронічного запального процесу (як правило, нейтрофільного) — протизапальне лікування.

Пацієнти, в залежності від вираженості симптомів та частоти загострень (без урахування даних спірометрії) розподіляються на групи ABE, для кожної з яких існує чітко регламентоване лікування.

Головними завданнями менеджменту ХОЗЛ, є модифікація перебігу захворювання:

1) зменшення проявів симптомів — перевести пацієнта із групи з клінічної групи В в групу А;

2) профілактика/зменшення кількості загострень — перевести пацієнта із групи Е в групу В, або в групу А

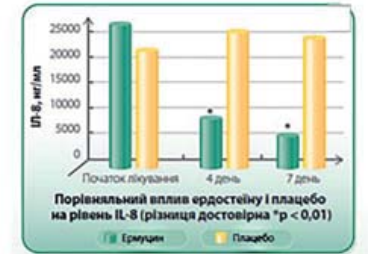
Ресурсом для модифікації перебігу ХОЗЛ є:

1) рання діагностика — дозволяє обрати випереджувальну тактику щодо контролю частоти загострень та клінічних проявів;

2) базисна терапія — пацієнт повинен лікуватися в фазу ремісії, щоб контролювати інтенсивність симптоматики і уникати фази загострення.

Згідно протоколу GOLD 2019-2023 муколітик ердостеїн включений до базисної терапії ХОЗЛ. Підставою для включення було дослідження RESTORE, яке було проведено в 2017 році.

Одним з золотих правил досягнення комплаєнсу пацієнта до лікування, покращення стану, одужання є медикаменти з плейотропним ефектом. Можливість ефективно вплинути однією молекулою на кілька патогенетичних процесів, низький відсоток побічних реакцій при тривалому використанні, високий рівень доказовості — це те, що ставить на перше місце в пріоритеті вибору. Муколітичний ефект молекули ердостеїну направлений на зменшення еластичності та в'язкості слизу, реалізується шляхом руйнування дисульфідних містків, що зв'язують волокна глікопротеїнів. Це сприяє посиленню активності мукоциліарного механізму та очищенню дихальних шляхів від харкотиння. Порушуючи дисульфідні зв'язки білка піліну ворсинок бактерій, знижує здатність останніх прикріплюватись до слизової оболонки респіраторного апарату. Одним з важливих механізмів плейотропності ердостеїну є його виражена протизапальна дія, що досягається шляхом інгібування синтезу ІЛ-6, ІЛ-8, яка, як самостійно так і в комплексному лікуванні



Муколітичний ефект Протизапальний ефект

Рис. 1. Муколітичний та протизапальний ефекти ердостеїну.

потенціює ефективність стероїдної терапії нейтрофільного запалення (рис. 1).

Прямий і непрямий антиоксидантний ефект полягає у зв'язуванні вільних радикалів (гіпохлорної кислоти, гідроген пероксиду, супероксид аніону і пероксинітриду), зниженні активності перекисного окислення ліпідів, підвищення рівня глутатіону в рідині бронхоальвеолярного лаважу і печінці, перешкоджанні інгібування альфа-антитрипсину, який захищає легені від згубно дії еластази.

Оригінальний ердостеїн, представлений на українському ринку, відомий під брендовою назвою Ермуцин 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.

Аналіз даних одного з фундаментальних досліджень RESTORE (2017 р.), де вивчався модифікуючий вплив тривалого вживання ердостеїну на частоту та тривалість загострень ХОЗЛ, продемонстрував надзвичайно значимі результати, які дозволили включити дану молекулу в рекомендаційну базу GOLD вже у 2019 році. Впродовж 12 місяців, поряд з базисною терапією, когорті пацієнтів з GOLD II–III стадією ХОЗЛ, призначали ердостеїн в дозі 300 міліграм два рази на добу. Важливо зазначити, що в дослідженні Restore був включений, саме оригінальний ердостеїн компанії Едмонд Фарма, який в Україні відомий під торговою назвою Ермуцин.

В групі, що отримувала досліджуваний препарат, відмічено на 19,4 % зниження частоти всіх загострень а помірних — на 57,1 %. Тобто, кожне 5 загострення серед хворих з ХОЗЛ вдалось попередити, тільки, додавши до загальноприйнятої схеми терапії молекулу ердостеїну. Але ще значиміший результат виявлений серед пацієнтів, котрі «переносять хворобу на ногах», групи з помірними клінічними проявами. Вони, здебільшого, не звертаються за медичною допомогою вчасно, провокуючи з кожним загостренням незворотні зміни архітекτονіки

Таблиця

Порівняльна частота загострень ХОЗЛ при використанні ердостеїну в порівнянні з плацебо

Групи пацієнтів	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

бронхіального дерева і дуже швидко сягають точки неповернення. За цими відсотками, 57,1, стоять пацієнти з ХОЗЛ, які мають великий шанс жити довго та повноцінно. Важливо зазначити, що при використанні ердостеїну (на відміну від карбоцистеїну та ацетилцистеїну) зменшення частоти загострень спостерігалось навіть у пацієнтів, що вже використовують ІКС, це підтверджує унікальну властивість Ердостеїну: наявність власної проти-запальної дії (таблиця).

Проте, не тільки частота але тривалість та важкість загострень зазнала змін в бік зменшення. Серед пацієнтів, в схемі базисної терапії яких була молекула ердостеїну, збільшувався час ремісії до наступного загострення та зменшувалась потреба в посиленні терапії β₂-агоністами короткочасної дії. Ми прекрасно розуміємо, що не існує безпечного вживання, існують лише правила, що можуть допомогти зменшити шкоду від вживання ліків. Важливо відзначити, що частота виникнення побічних ефектів при використанні ердостеїну відповідає рівню використання плацебо. Це пов'язано з тим, що препарат потрапляє в організм у вигляді проліків і, вже в печінці, утворюються активні метаболіти, котрі володіють вищезазначеними ефектами. Тому його можливо без застереження вживати поряд з антибіотиками, не турбуючись про можливе зниження всмокування чи інактивацію останніх.

Отже, маючи в арсеналі потужні плейотропні ефекти промінентної молекули ердостеїну, ми досягаємо модифікуючого впливу на тривалість, інтенсивність клініки ХОЗЛ, робимо те, за що так поважають нас наші пацієнти: забираємо з їх життя страх «бути прикутими до ліжка, бути тягарем для рідних».

Як переконливо доводить мета-аналіз за участю 1748 пацієнтів (Rogliani et al., 2019), оригінальний

ердостеїн достовірно зменшує частоту загострень ХОЗЛ, а на відміну від ацетилцистеїну та карбоцистеїну достовірно знижує ризик виникнення принаймні одного загострення ХОЗЛ впродовж року, а також — достовірно зменшує ризик госпіталізації внаслідок загострення ХОЗЛ.

Таким чином, застосування Ермуцину, в якості базисної терапії, дозволяє виконати головні завдання менеджменту ХОЗЛ:

1. *Зменшення проявів симптомів.* Перевести пацієнта із групи з клінічної групи В в групу А.

2. *Профілактика/зменшення кількості загострень.* Перевести пацієнта із групи Е в групу В, або в групу А

Модифікація перебігу ХОЗЛ, в свою чергу, допомагає зменшити інтенсивність прийому інших препаратів для базової терапії, включаючи ІКС.

Ермуцин відрізняється високим рівнем безпеки, при застосуванні протягом 12 місяців (дослідження RESTORE) побічні ефекти були на рівні плацебо. Успішне застосування Ермуцину в якості базисної терапії ХОЗЛ зазначене в протоколах GOLD (2019–2024) та в Адаптованій клінічній настанові по веденню пацієнтів із ХОЗЛ (2020).

Варто зазначити, що окрім пригнічення рівня прозапальних цитокінів Ермуцин блокує інгібування анти-трипсину та є акцептором вільних радикалів, а також підвищує рівень секреторного ІgА, що забезпечує захист слизових від впливу інфекційних агентів

Дозування при загостреннях ХОЗЛ та ХБ, а також гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів складає 1 капсула 300 мг 2 рази на добу 7–10 днів, а коли ми говоримо про базисну терапію ХОЗЛ — 1 капсула 300 мг 2 рази на добу впродовж 12 місяців.