

Ю. І. Феценко, М. М. Островський, І. Я. Макоїда МОДИФІКАЦІЯ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: МІФ ЧИ НАГАЛЬНІ РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ?

ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Івано-Франківський національний медичний університет

МОДИФІКАЦІЯ ТЕЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАННЯ ЛЕГКИХ: МІФ АБО НЕОБХОДИМІ РЕАЛІЇ НАСТУПНОГО?

Ю. І. Феценко, М. М. Островський, І. Я. Макоїда

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легких (ХОЗЛ) продовжує утримувати лідируючі позиції серед захворювань дихальної системи, поразяючи людство, є найбільш поширеним серед них і становить одну з основних причин смертності. Ремоделирування компонентів бронхіального дерева, альвеолярних структур, гіперпродукція слизу, персистенція запального процесу, порушення мікроциркуляції, гіпоксія, шкідливі звички – це перелік факторів, які при відсутності контролю над ними, спровокують/запускають прогресування ХОЗЛ і виникнення ускладнень. Основним питанням для практичної медицини є своєчасна діагностика і лікування ХОЗЛ з метою запобігання галопуючого прогресування патології.

Одним з кінцевих первинних цілей, яку потрібно досягти в співпраці з великим ХОЗЛ, є модифікація течії захворювання. Використання оригінальної молекули муколітика ердостеїна, що має виражену плеїотропність, впливає на численні патогенетичні механізми. Порушення дисульфідних зв'язків глікопротеїнів розжидає мокроту, полегшує її виведення, антиоксидантний ефект реалізується через вплив на перекисне окислення ліпідів і підвищення рівня глутатіону в рідині бронхоальвеолярного лаважа, заважає інгібуванню альфа-антитрипсину. Важливим ефектом є угнетення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і додатковий вплив на активність запального процесу. Результати багатокітного рандомізованого дослідження Restore продемонстрували ефективність використання ердостеїна в дозі 300 мг 2 рази на день впродовж 1 року в доповнення базисної терапії ХОЗЛ на частоту, вираженість обструкцій. Дослідження Delphi (2020) показало довіру до даної молекули з боку керівних спеціалістів і клінік пульмонологічного профілю Європи.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легких, ердостеїн, модифікація течії.

Укр. пульмонол. журнал. 2022;30(1):47–51.

Феценко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»

Академік НАМН України, професор

10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,

Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

MODIFICATION OF CLINICAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A MYTH OR ESSENTIAL REALITY OF PRESENT?

Y. I. Feshchenko, M. M. Ostrovskiy, I. Y. Makoyda

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains in the top chart of respiratory diseases affecting mankind, being the most prevalent pulmonary condition and one of major cause of death. Bronchial tree and alveolar structures remodeling, hyperproduction of phlegm, persisting inflammation, microcirculation disturbances, hypoxia, bad habits are the list of factors, leading (if left uncontrolled) to initiation or progression of COPD and development of its complications. Timely diagnostics and management of COPD aimed on preventing of a galloping progression of the disease, is a leading point of interest for healthcare practitioners.

Modification of COPD clinical course is one of outcomes to be reached by a physician in cooperation with a patient. Use of original mucolytic erdosteine, which possesses pleiotropic effects, counteracts multiple pathological mechanisms. Breaking disulfide bonds of glycoproteins improves sputum viscosity and makes phlegm easier to cough up. Anti-oxidant effect is mediated by suppression of lipids peroxidation and alfa1-antitrypsin inactivation, as well as increasing of glutathione level in bronchoalveolar lavage fluid. Important effect is a suppression of pro-inflammatory cytokines synthesis (IL-6, IL-8) and modification of inflammation activity. Data from randomized clinical trial RESTORE have demonstrated the potency of erdosteine 300 mg twice daily taken 1 year as add-on to maintenance COPD therapy in terms of reduction of duration, rate and severity of exacerbations. DELFI clinical study (2020) has confirmed the confidence of leading chest physicians and hospitals of Europe in this molecule.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, erdosteine, modification of course.

Ukr. Pulmonol. J. 2022;30(1):47–51.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of physiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine

Academician of NAMS of Ukraine, professor

03038, Kyiv, 10, M. Amosova str.

Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Нові часи — нові виклики. З цим девізом людство живе від моменту свого виникнення. І нам доволі часто здається, що колишні проблеми вже вирішені, правильний шлях вибраний, завдання виконано, а мета досягнена. Але повернемося на початок і побачимо: часи нові, а виклики старі. І одним з них є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Незважаючи на активну співпрацю світової медичної спільноти з метою подолання однієї з найважливіших медико-соціальних проблем

— ХОЗЛ, на жаль визнано її недостатню ефективність. Захворювання потребує пильної уваги як в період загострення, так і в період ремісії. В Європі впродовж року від ускладнень ХОЗЛ гине близько 300 000 людей, а глобальна світова статистика говорить про шість смертей щохвилини [1, 6].

В нашому арсеналі боротьби з недугою маємо багаточисленні важелі реалізації сценарію переможного фіналу: національна адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» 2020 року; GOLD (Глобальна стратегія з діагностики, ведення та запобігання ХОЗЛ 2021 року); високосвідчених фахівців, доступ до сучасних ліків,

фінансування згідно програми пакету медичних гарантій Національної служби здоров'я України [1, 2]. Палітра медикаментозних середників базисної терапії з достовірною доказовою базою щодо їх ефективності, дозволяє уповільнити чи тимчасово зупинити ремоделювання бронхів, гіперінфляцію, приборкати «жаринку» постійно тліючого нейтрофільного запалення і попередити виникнення ускладнень, а відтак, інвалідизації та смертності від них. То чому ж все-таки ХОЗЛ залишається і надалі третьою лідируючою причиною смерті в світі, продовжує виснажувати хворих, членів їх родин, економіки країн в усьому світі, заподіюючи колосальний моральний та матеріальний збиток [1]? Мабуть тому, що для успішного досягнення кінцевої цілі маршруту важливо мати не тільки «Lamborghini diablo», але й хорошого штурмана, якому довіряєш, прислуховуєшся до порад і виконуєш їх. І тільки таким чином буде вибраний правильний, ефективний шлях досягнення успіху. Пацієнт з ХОЗЛ доволі часто в протистоянні з хворобою стає на бік останньої. Велика кількість інформації в інтернеті, «досвід» та поради сусідів, друзів, знайомих, часто є першоджерелом медичної допомоги, яку наші хворі застосовують при виникненні ранніх симптомів недуги. Хто у нас не вміє лікувати кашель?! Тисячі рецептів починаючи від дідів-прадідів передаються в «спадок», бо тільки то дієве, а не хімія. Що ж робити лікарю, щоб не воювати з вітряками, а заохотити пацієнта зайняти позицію доказової, якісної, світової рівня медицини і разом з ним досягнути модифікації перебігу хвороби, утримати її на відповідному рівні та навчити контролювати останню?

Коли намагаєшся вибрати слова чи дії, які б мали вмотивувати когось, на думку спадають слова Антуана де Сент-Екзюпері: «Якщо ти хочеш побудувати корабель, не треба скликати людей, планувати, ділити роботу, діставати інструменти. Треба заразити людей прагненням до нескінченного моря. Тоді вони самі побудують корабель». Заразть своїх пацієнтів «вірусом» здоров'я, доброго самопочуття, активності, можливості бути повноцінним в соціумі, можливості прогулянок з внуками і спілкування без кашлю зі світом.

ХОЗЛ входить до числа тих патологій, які демонструють низьку прихильність до лікування. Частка пацієнтів, які дотримуються протоколу базисної терапії, навіть на останньому році життя є доволі низькою і становить лише 52%! Причому це питання не тільки України — це проблема, що має світову тенденцію. Підступний, повільно прогресуючий перебіг, без вираженої клінічної картини, здебільшого, приводить пацієнта до лікаря в той період, коли, нажаль, значний ресурс допомоги вже втрачений [1–4, 8].

Стаючи на шлях боротьби супроти хвороби, потрібно усвідомлювати, що патологічний процес, який розвивається та прогресує при виникненні ХОЗЛ має мультифакторний генез і потребує всебічного підходу до вибору правильної, персоналізованої тактики ведення. Безумовно, лідируюче місце серед чинників ризику розвитку ХОЗЛ займає вдихання тютюнового диму, як активне так і пасивне. Проте, ряд епідеміологічних досліджень демонструють появу захворювання в людей, які ніколи

не палили. Розглядають й інші причини обмеження прохідності дихальних шляхів серед яких: спадковий дефіцит α 1-антитрипсину, вік, порушення розвитку легень під час гестації та в дитячому віці, професійні шкідливості, супутні захворювання, такі як бронхіальна астма, туберкульоз легень [1, 2, 4, 16].

У відповідь на персистенцію чинників ризику, формується хронічний запальний процес, що супроводжується ремоделюванням бронхіального дерева з розвитком фіброзу та руйнацією легеневої паренхіми з утворенням емфіземи. Він характеризується нейтрофільною альтерацією, ініціацією оксидного стресу, формуванням надлишку протейнази, що в подальшому сприяє виникненню патологічного кола, яке вже функціонує і після припинення дії негативних чинників. А з кожним загостренням наростає дисбаланс між протейназами, що утворюються в запальних та епітеліальних клітинах і антипротейназами. Зміни імунної відповіді, характеризуються збільшенням кількості CD8+(цитотоксичних), Tc1-лімфоцитів, нейтрофілів та макрофагів, синтезом запальних медіаторів, що впливають на клітини дихальних шляхів і судини легень [1, 2, 4, 5, 15]. Сукупність патогенетичних механізмів, поряд із незворотною бронхообструкцією, індукує прогресування фіброзу з ремоделюцією бронхів та атрофією слизової оболонки, що клінічно буде проявлятися появою типових скарг, симптомів: кашель, гіперсекреція слизу, задишка, зменшення співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ та із характерним для прогресування ХОЗЛ прискореним падінням ОФВ₁, утворення «повітряних пасток» за рахунок затримки повітря в альвеолах під час видиху і подальшого розвитку гіперінфляції легень [2, 9, 11].

Враховуючи багатогранність механізмів становлення та прогресування ХОЗЛ, розуміємо, як важливо своєчасно діагностувати хворобу та в повному обсязі впливати на усі ланки патологічного процесу. Вибираючи схему лікування та підтримки наших хворих, ми послуговуємось стратегічним національним документом Адаптованою клінічною настановою, заснованою на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень» 2020 року, розробленою провідними пульмонологами України на базі Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України [2].

Як повинно виглядати лікування ХОЗЛ? Розподіл на групи ABCD, пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від симптоматики та з урахуванням ризику загострень, дає змогу чітко персоналізувати потребу хворих в об'ємі медикаментозної базисної підтримки. Такий підхід надзвичайно актуальний метод вибору терапії – індивідуалізоване лікування, що, власне, визначається тяжкістю проявів, ризиком загострень, побічними ефектами, супутньою патологією та, можливо, одним з найважливіших наріжних каменів проблеми – готовністю і бажанням почути лікаря, прийняти усі рекомендації, як аксіому та виконувати їх [2, 6]. Перш за все, усунення етіологічного чинника: відмова від куріння, протигрипозна та протипневмококова вакцинація, модифікація способу життя, усунення професійних шкідливостей. Фармакотерапія спрямована на зменшення симптомів,

частоти та тяжкості загострень, покращення статусу здоров'я та переносимості фізичних навантажень [1, 2, 6, 8]. Щоденне використання бронхолітиків і за потреби, при чітких показках, протизапальної терапії інгаляційними кортикостероїдами дає змогу впливати, як на постійне порушення бронхіальної прохідності, що є основною характеристикою ХОЗЛ, так і при виникненні загострень, пригнічувати активність запального процесу і посилення бронхообструкції. Але кінцевою точкою, коли мова іде про успішний результат, є модифікація перебігу ХОЗЛ, направлена на зменшення симптомів та частоти загострення, коли ми переведемо пацієнтів з групи В → А, D → С, С → А, D → В (рис. 1).

Ресурсом, що забезпечить результат, є раннє виявлення та базисна терапія захворювання [1, 2, 11]. Розглядаючи питання базисного лікування, потрібно звернути увагу на важливий акцент, що малопомітною, але червоною ниточкою пронизує рекомендації GOLD 2019–2021 — використання молекули ердостеїну, як компонента базисної терапії ХОЗЛ. Чому, власне, ця молекула? Одним з золотих правил досягнення комплаєнсу пацієнта до лікування, його шляхом до 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 [1, 2, 10, 13]. 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 самостійно або в комплексному

лікуванні потенціює ефективність стероїдної терапії нейтрофільного запалення [1, 5, 7, 13]. 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, перешкодженні інгібування альфа-антитрипсину, який захищає легені від згубної дії еластази [14].

Оригінальний ердостеїн, представлений на українському ринку, відомий під брендовою назвою Ермуцин (Реєстраційне посвідчення UA|14088|01|01) 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 [5, 7].

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 [1, 3, 10]. Впродовж 12 місяців, поряд з базисною терапією, когорті пацієнтів з II–III GOLD стадією ХОЗЛ призначали ердостеїн в дозі 300 мг 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, відмічене зниження частоти всіх загострень на 19,4% а помірних – на 57,1%. Тобто кожне п'яте загострення серед хворих з ХОЗЛ вдалось попередити, тільки додавши до загальноприйнятої схеми терапії ердостеїн. Але ще значиміший результат виявлений серед пацієнтів, які «переносять хворобу на ногах» з помірними клінічними проявами. Вони, здебільшого, не звертаються за медичною допомогою вчасно, провокуючи з кожним загостренням незворотні зміни архітекτονіки бронхіального дерева і дуже швидко сягають точки неповернення. За цими відсотками (57,1) стоять пацієнти з ХОЗЛ, які мають великий шанс жити довго

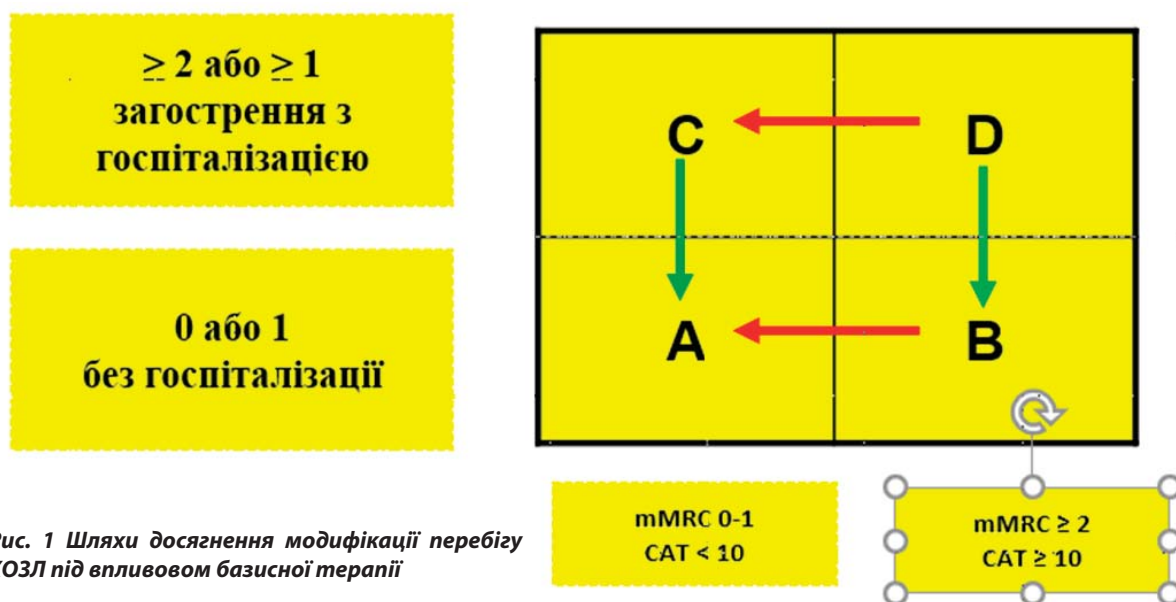


Рис. 1 Шляхи досягнення модифікації перебігу ХОЗЛ під впливом базисної терапії

Аналіз частоти загострень ХОЗЛ за даними дослідження Restore при додатковому призначенні ердостеїну в дозі 300 мг 2 рази на добу впродовж 365 днів поряд з базисною терапією

	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

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 протизапальної дії (таблиця).

Проте не тільки частота, але тривалість та важкість загострень зазнала змін в бік зменшення останніх. 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 [3, 10]. 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, які володіють вищезазначеними ефектами [13]. Тому його можливо без застереження вживати поряд з антибіотиками, не турбуючись про можливе зниження всмоктування чи інактивацію останніх.

Отже, маючи в арсеналі потужні плейотропні ефекти промінентної молекули ердостеїну, ми досягаємо модифікуючого впливу на тривалість, інтенсивність клініки ХОЗЛ, зменшуємо потребу в інгаляційних кортикостероїдах. Робимо те, за що так поважають нас наші пацієнти: забираємо з їх життя страх «бути прикутими до ліжка, бути тягарем для рідних». Підтвердження правомірності цих тверджень демонструє консенсусне дослідження 2020 року Delphi, де було оцінене використання ердостеїну, ацетилцистеїну та карбоцистеїну в лікуванні ХОЗЛ. В чому полягає методика дослідження Delphi? У цьому проєкті взяли участь 53 міжнародних експертів з 12 європейських країн, які досліджували роль муколітиків у лікуванні ХОЗЛ. Серед провідних експертів дослідження такі знані в науковому світі персони, як A. Papi, P. M. A. Calverley, S. Avdeev, C. R. Cordeiro, M. Jesenak, V. Koblížek, D. Petkova, P. Rogliani, H. Tarraf, N. Tzanakis, R. Ulmeanu, E. Uzaslan, A. Yochai. Кожен експерт отримав анкету, що містить певні твердження, на які експерт надав відповідь від 1 — повні-

стю незгоден, до 5 — повністю згоден. Якщо більш ніж 66 % респондентів погодилися з твердженнями, вважається, що консенсус досягнутий. Респонденти не знають відповідей один одного. Це дає можливість уникнути ситуації, коли твердження найбільш авторитетних експертів впливає на відповіді інших, що дозволяє порівнювати їх думки щодо ефективності муколітиків ердостеїну, ацетилцистеїну та карбоцистеїну за такими показниками: синергізм з антибіотиками, вплив на частоту та тривалість загострень, час вільний від симптомів та зниження їх інтенсивності [17]. 77,0 % експертів досягли консенсусу, щодо сумачії ефектів ердостеїну (Ермуцину) з деякими класами антибіотиків та покращення їх дієвості. В той час для ацетилцистеїну і карбоцистеїну консенсусу досягли тільки 21 % і 13 % відповідно. Оцінка можливості довготермінового застосування молекули ердостеїну та вірогідного зменшення частоти загострень ХОЗЛ продемонструвала однотайність думки 83,0 % респондентів (лише 36 % — ацетилцистеїн і 40 % — карбоцистеїн). Здовження періоду вільного від симптомів хвороби 78,0 % провідних фахівців галузі пульмонології делегували ердостеїну (ацетилцистеїн — 43 %, карбоцистеїн — 28 %). «Регулярне використання муколітиків може зменшити тривалість загострень». У цьому твердженні преференція знову ж таки була віддана ердостеїну — 85,0 % опитаних — і переважила відсоткове значення конкурентних молекул ацетилцистеїну та карбоцистеїну (38,0 % та 28,0 % відповідно). Майже 90,0 % фахівців дійшли однотайності в оцінці впливу на гіперсекрецію мокротини та зменшені частоти кашлю молекули ердостеїну, хоча працюють, безсумнівно, і інші молекули, прописані рекомендаціями GOLD, але для них консенсус був досягнутий лише у 59 % для ацетилцистеїну і в 45 % карбоцистеїну. Висновок зроблений провідними європейськими фахівцями в галузі пульмонології за результатами дослідження Delphi демонструє високу ефективність і перевагу перед іншими муколітиками використання ердостеїну (Ермуцину) в лікуванні ХОЗЛ, як базисно так і при загостренні [17].

Отже, стоячи на передовій боротьби з ХОЗЛ, практична медицина, володіє потужним арсеналом, який дає змогу не тільки утримати територію здоров'я, але і можливість відвоювати втрачені ресурси. Не покидаючи паціє-

ента ні на хвилину, хвороба вимагає надзвичайно виваженого ставлення до себе, активного щоденного контролю, в тому числі і медикаментозної підтримки дієвими молекулами, над якими десятиліттями працюють вчені, щоб вони потрапили до наших протоколів та арсеналу застосування. Тримавши в руках один з конституційних документів в пульмонології — Адаптовану клінічну настанову, засновану на доказах, «Хронічне обструктивне захворювання легень», ми вже маємо «дорожню карту» світового рівня, слідуючи якій, досягаємо найоптимальніших результатів у діагностиці, профілактиці, лікуванні недуги. Внесення молекули ердостеїну в схему базисної терапії

ХОЗЛ в дозі 300 мг 2 рази на добу курсом 3–12 місяців, стало далекоглядним кроком, в подальшому підтвердженим консенсусним дослідженням 2020 року Delphi та останніми редакціями GOLD 2021–2022 років. Використання високоефективного препарату з плейотропним ефектом ердостеїну не замінить інших компонентів а поряд із базисною бронхолітичною і протизапальною терапією, дає пацієнту можливість досягнути модифікації перебігу захворювання, впливає на якість життя, здовжує фазу ремісії а, відтак, знижує ризик швидкого прогресування змін архітекτονіки бронхоальвеолярного апарату і попереджує розвиток ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2020 <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
- Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Хронічне обструктивне захворювання легень», НАМН України, Київ. 2020 Режим доступу: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpU Zr__SM-5ZdFQLvZJGpq3S8g
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50:1700711
- Фещенко ЮІ, Чайковський ЮБ, Островський ММ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: нові відтинки проблеми. Івано-Франківськ: СІМІК. 2016;399с.
- Островський ММ. Запалення як причина кашлю та розвитку ускладнень: можливості сучасних інноваційних муколітиків. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2020;(1):41–46.
- Гашинова КЮ. Терапія хронічного обструктивного захворювання легень: погляд у майбутнє. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2020;(4):33–35.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ермуцин затверджена Наказом МОЗ України №1828 від 08.10.2018.
- Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends Med*. 2012;12(3):133–142.
- Martin C, Burchell PR. Do cough and sputum production predict COPD exacerbations?: the evidence is growing. *Chest*. 2019;156:641–642 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.023>
- Del Negro RW. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711.
- Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Бабенко АО. Перехрест бронхіальної астми і хронічного обструктивного захворювання легень: критерії діагностики та принципи лікування. *Астма та алергія*. 2020;(1):43–53.
- Poole P, et al. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;5CD001287 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub6>
- Del Negro RW. Erdosteine. Antitussive and anti-inflammatory effect. *Lung*. 2008;186(1):70–73.
- Rogliani P, 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;20(1):104.
- Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Дмитрієв КД, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень та серце: здобутки та питання сьогодення. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2018;(4):56–61.
- Басанець АВ. ХОЗЛ професійної етіології: сучасні підходи до контролю захворювання. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2016;(4):59–63.
- Papi A, et al. Use of mucolytics in COPD: A Delphi consensus study. *Resp.Med*. 2020;175:Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106190>

REFERENCES

- Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2020 <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
- Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen» (Adapted evidence-based clinical guideline «Chronic obstructive pulmonary disease»), NAMN Ukrainy, Kyiv. 2020 Rezhym dostupu: http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf?fbclid=IwAR2UE1kIKszXZfEMa9pUn2HPtZSaQo8vZtpU Zr__SM-5ZdFQLvZJGpq3S8g
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50:1700711
- Feshchenko Yul, Chaikovskiy YuB, Ostrovskiy MM, ta in. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen: novi vidtinky problemy (Chronic obstructive pulmonary disease: new nuances of the problem). Ivano-Frankivsk: SIMUK. 2016;399p.
- Ostrovskiy MM. Zapalennia yak prychna kashliu ta rozvytku uskladnen: mozhlyvosti suchasnykh innovatsiinykh mukolytykiv (Inflammation as a cause of cough and complications: role of modern mucolytics). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2021;(2):41–46.
- Hashynova KYu. Terapiia khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoriuvannya legen: pogliad u maibutnie (Therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a look into the future). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2020;(4):33–35.
- Instruktsiya dlya medychnogo zastosuванняyannya likarskogo zasobu ermysyn zatverdzhena Nakazom MOZ Ukrainy №1828 vid 08.10.2018 (Instructions for medical use of the drug ermuclin approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine №1828 from 08.10.2018).
- Cogo R. Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE. *Trends Med*. 2012;12(3):133–142.
- Martin C, Burchell PR. Do cough and sputum production predict COPD exacerbations?: the evidence is growing. *Chest*. 2019;156:641–642 Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.023>
- Del Negro RW. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711.
- Pertseva TO, Konopkina LI, Babenko AO. Perekhrest bronkhialnoi astmy i khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoriuvannya legen: kryterii diagnostyky ta pryntsyipy likuvannya (Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: potential diagnostic criteria and treatment principles). *Astma ta alergiya*. 2020;(1):43–53.
- Poole P, et al. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;5CD001287 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub6>
- Del Negro RW. Erdosteine. Antitussive and anti-inflammatory effect. *Lung*. 2008;186(1):70–73.
- Rogliani P, 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;20(1):104.
- Mostovoi YuM, Slepchenko NS, Dmytriev KD, ta in. Khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen ta serce: zdobutky ta pytannia sogo dennia (Chronic obstructive pulmonary disease and the heart: achievements and current questions). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2018;(4):56–61.
- Basanets AV. KhOZL profesiinoy etiolohii: suchasni pidkhody do kontroliu zakhvoriuvannya (Occupational COPD: modern approaches to management). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2016;(4):59–63.
- Papi A, et al. Use of mucolytics in COPD: A Delphi consensus study. *Resp.Med*. 2020;175:Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106190>