

Ефективна корекція мукоциліарного кліренсу

Мукоциліарний кліренс – це природний процес очищення дихальних шляхів. У клінічній практиці важливо розуміти механізми порушення мукорегуляції, унаслідок яких страждає захист слизової оболонки органів дихання від зовнішніх впливів, включаючи інфекції. У таких ситуаціях визначальними для корекції мукоциліарного кліренсу є фармакологічна дія та ретельний вибір секретолітичних засобів. У жовтні відбулася науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України. Захід проводився з метою оприлюднення й апробації результатів наукової діяльності, висвітлення практичних та теоретичних питань сучасної оториноларингології. Завідувач кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, кандидат медичних наук Михайло Іванович Безега мав слово з доповіддю «Мукоциліарний кліренс: зупинити легко, запустити важко. Рішення складається з двох слів».



М.І. Безега

Мукоциліарний транспорт – основна складова системи місцевого захисту, що забезпечує необхідний потенціал для бар'єрної та імунної функцій дихальної системи. За його допомогою здійснюється санація респіраторних відділів. Слизова оболонка дихальних шляхів укрита двома шарами секрету (внутрішнього – рідкого золью і поверхневого – густого гелю). Війки дихальних шляхів рухаються із частотою 10-20 Гц для виведення слизу з респіраторних відділів, при цьому вони б'ють як координовані метахрональні хвилі, а частота цих ударів визначається певними фізіологічними регуляторами.

Мукоциліарний кліренс забезпечує транспортування слизу з чужорідними чинниками (інфекції, алергени, токсини, пил) з верхніх ділянок дихальних шляхів у нижчерозташовані.

Для ефективного мукоциліарного кліренсу необхідна належна циліарна функція. Її погіршення спричиняє неможливість забезпечити необхідний дренаж дихальних шляхів. Клінічними проявами порушення мукоциліарного кліренсу при інфекціях, алергії та інших патологічних станах є постійне відчуття загатання слизу в задніх відділах носа, кашель, наявність в'язкого слизового мокротиння, бронхіальна обструкція, задишка.

Ефективний засіб для відновлення мукоциліарного кліренсу, усунення симптомів респіраторних захворювань – препарат ELOM-080 (Респеро Миртол / Респеро Миртол форте). Це стандартизований продукт рослинного походження, активною речовиною якого є дистильований бленд 4 ректифікованих ефірних олій: евкалиптової, лимонної, апельсинової, миртової. Терапевтична дія препарату обумовлена монотерпенами (d-лімонен, 1,8-цинеол, альфа-пінен).

Завдяки секретолітичним і секретомоторним властивостям препарату Респеро Миртол при його використанні поліпшується прохідність дихальних шляхів, покращується мукоциліарний транспорт, зменшується вираженість клінічних ознак риносинуситу.

Респеро Миртол – повноцінний лікарський засіб (на відміну від більшості фітопрепаратів); широко

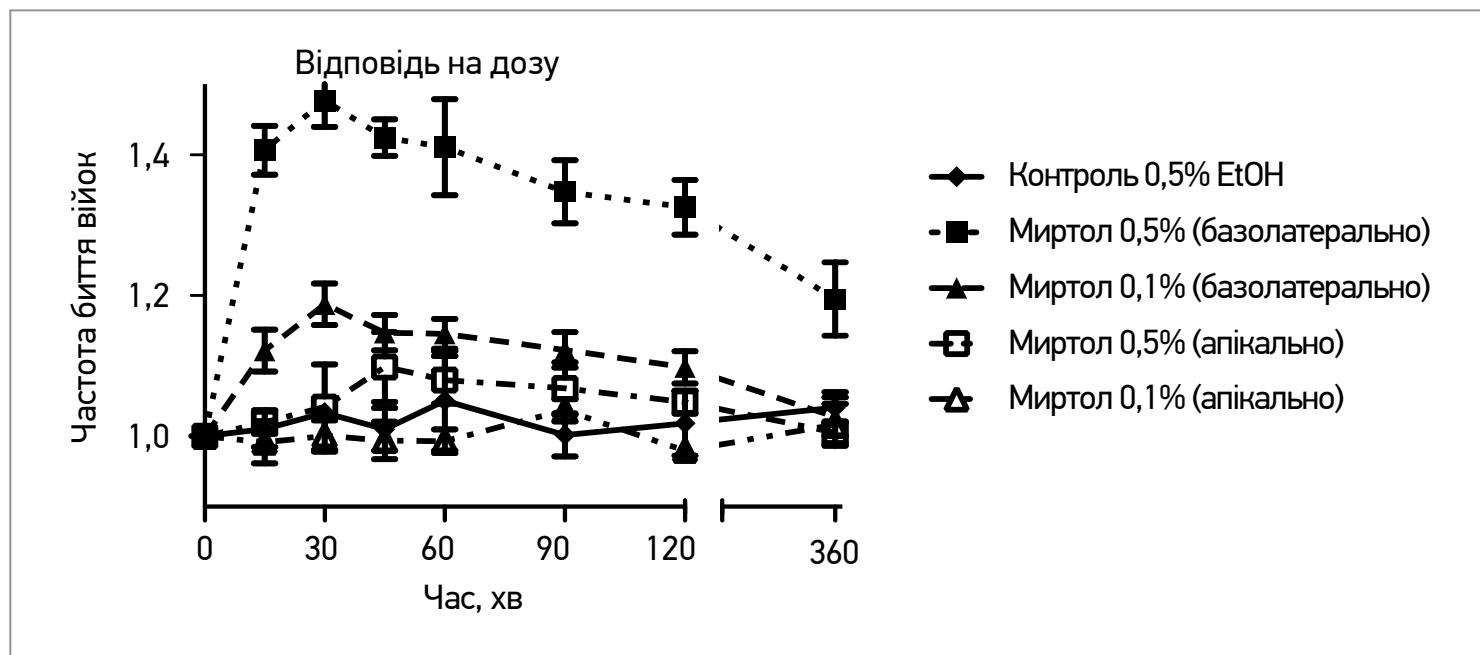


Рис. 1. Базолатеральне застосування препарату Респеро Миртол (порівняно з апікальним) до добре диференційованих синоназальних культур клітин людини на межі повітря та рідини (n=4 культури ALI від різних пацієнтів відповідно до концентрації)

застосовується в багатьох країнах, оскільки пройшов усі фази клінічних випробувань, має доведену ефективність і високий рівень безпеки.

У 2016 році проведено дослідження впливу препарату миртол на мукоциліарний кліренс. Мета – використання *in vitro* моделі клітин назального епітелію для вивчення ефекту препарату миртол, стандартизованого на диференціацію війкових та келихоподібних клітин. Маркери епітеліальних клітин (MUC5AC, β -тубулін типу IV, Forkhead box protein J1 (Foxj1) та CP110) виявляли за допомогою екстракції РНК методом імунофлуоресценції та кількісної ПЛР у реальному часі. Також оцінювали виділення слизу у верхівкових змивах і виконували відеоаналіз частоти биття війок. Епітеліальні клітини збирали 42 дні з культури назальних епітеліальних стовбурових / прогеніторних клітин людини (hNESPC), отриманої з біопсії слизової оболонки нижньої носової раковини. Миртол 0,1% наносили на культуральну систему ALI у 2 різні моменти часу (день 0 і 35) на клітини-попередники та диференційовані клітини. Частоту биття війок (CBF), супернатантну рідину, маркери миготливих та келихоподібних клітин оцінювали після короткострокового (7 днів) і тривалого (42 дні) лікування.

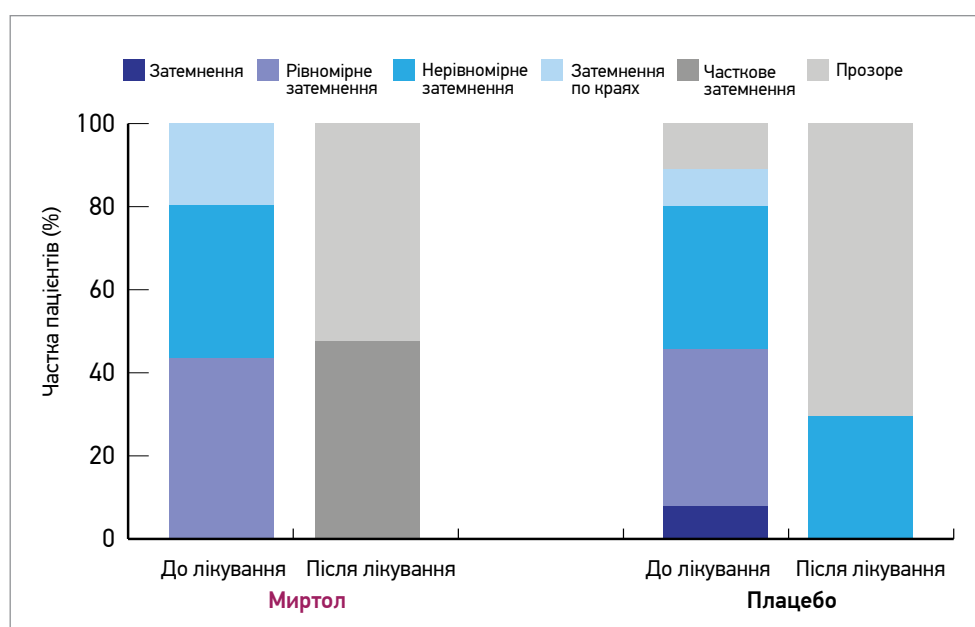


Рис. 2. Оцінка ефективності миртолу та плацебо

Результати: за тривалого лікування миртолом спостерігалася збільшення площі війок (β -тубулін IV типу (+) у 1,53 раза; $p=0,031$) та маркерів, пов'язаних із циліогенезом (Foxj1 та CP110), без змін у CBF порівняно з контролем. Окрім того, в групі короткочасного лікування миртолом спостерігалася вища секреція муцину порівняно з контролем. Отже, за допомогою клітинних і молекулярних механізмів це дослідження демонструє, що стандартизований миртол посилює вироблення слизу келихоподібними клітинами в короткостроковій перспективі, а також

сприяє диференціації миготливих клітин у довгостроковій перспективі. Було показано, що стандартизований миртол є ефективним у боротьбі з назальними симптомами риносинуситу шляхом стимулювання мукоциліарного кліренсу (Li Y.Y, Liu J., Li C.W. et al., 2016).

Інше дослідження було присвячено оцінці фармакологічних ефектів дистилату ректифікованих ефірних олій евкалипта, солодкого апельсина, мирта, лимона, стандартизованих на первинних культурах епітелію верхніх дихальних шляхів людини, зокрема, щодо транспорту

електролітів, частоти скорочень вій (CBF), гідратації поверхневої рідини дихальних шляхів (ASL) та швидкості транспорту слизу. Для цього добре диференційовані первинні епітеліальні культури носових пазух людини, вирощені на межі розділу повітря – рідина, обробляли на апікальній або базолатеральній поверхні різними концентраціями дистилату ректифікованих ефірних олій. Зміни CBF визначали з використанням системи відеоаналізу Sissons-Ammons, а зміни потоку хлоридів – із застосуванням флуоресцентного барвника 6-метокси-N-(3-сульфопропіл)хінолінію. Гідратацію ASL кількісно визначали з використанням техаського червоного декстрану, а швидкість мукоциліарного транспорту вимірювали із застосуванням флуоресцентних мікросфер та уповільненої фотографії. При нанесенні на базолатеральну поверхню дистилат ректифікованих ефірних олій дозозалежно стандартизував відтік активованих хлоридів і биття вій, збільшуючи висоту ASL, прискорюючи швидкість мукоциліарного транспорту. Допоміжне апікальне застосування дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій чинило мінімальний вплив на CBF. Усі значення для препарату в концентрації 0,5%, внесеного базолатерально, були значно вищими порівняно із плацебо. Для препарату в концентрації 0,1%, внесеного базолатерально, тільки значення для часових точок від 15 до 120 хв були значно вищими порівняно із плацебо (рис. 1).

Отже, базолатеральне застосування дистилату стандартизованих ректифікованих ефірних олій стимулює як відтік хлоридів, так і частоту биття війок, що зумовлює синергетичний ефект, а це різко збільшує швидкість мукоциліарного транспорту. Ці дані *in vitro* підтверджують клінічну ефективність цього фітопрепарату при запальних захворюваннях дихальних шляхів (Lai Y., M.D., Dilidaer D. et al., 2014).

Також проведено ще одне випробування впливу миртолу на мукоциліарний кліренс, до якого залучили 4 здорових добровольців та 1 добровольця із синусотомією в минулому. Сцинтиграфію проводили до призначення миртолу (капсули по 300 мг 3 р/день) та через 4 дні лікування. Період напіввиведення радіоактивного матеріалу з гайморової пазухи був первинним оцінювальним параметром. Радіомаркована сірка вводилася в синус методом пункції максиллярного синуса під нижньою носовою раковиною. Дослідження з використанням сцинтиграфії показало чітке збільшення швидкості мукоциліарного транспорту в гайморових пазухах після застосування миртолу через збільшення радіоактивності на тампони.

У порівняльному дослідженні за участю 33 пацієнтів із гострим синуситом віком від 12 до 76 років

оцінювалася ефективність миртолу, амброксолу та плацебо. Порівнювали результат рентгенографії, гнійні виділення, суб'єктивний стан здоров'я пацієнта та секретолітичну дію лікарських засобів. Пацієнти в кожній групі протягом 10 днів отримували лікування

проти набряковими назальними краплями в таких щоденних дозах: миртол – 4 р/добу по 1 капсулі по 300 мг щодня, амброксол – 3 р/добу по 1 таблетці по 30 мг щодня та плацебо – 4 р/добу по 1 капсулі щодня. Одночасно застосовували проти набрякові назальні краплі. Після

проведеного лікування спостерігалося чітке зменшення болю в ділянці трійчастого нерва в більшій частині пацієнтів, які отримували миртол, при цьому в більшості хворих цієї групи виявили поліпшення результатів рентгенологічного обстеження порівняно із плацебо (рис. 2).

Висновки

Препарат Респеро Миртол чинить вплив на частоту биття війок миготливого епітелію (CBF), підвищену секрецію слизу (що посилює мукоциліарний кліренс), мікроорганізми дихальних шляхів, активні форми кисню тканин дихальних шляхів (антиоксидантна дія), запалення дихальних шляхів. Клінічні дослідження демонструють високу ефективність і безпеку застосування цього препарату.

Підготував **Олександр Соловійов**

|

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
(bronхіт та синусит)*

Більше інформації
на сайті

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакологічна група. Фармакохімічна група. Фармакохімічна група. Код АТХ: R05C. Відраховувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Склад Респеро Миртолу: 1 капсула містить 120 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Склад Респеро Миртолу Форте:** 1 капсула містить 300 мг дистилату суміші ректифікованих ефірних олій евкаліпта, солодкого апельсина, мирта та лимона. **Показання:** * складу комплексної терапії гострого і хронічного бронхіту, при запаленні придаткових пазух носа (синуситі). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, запалення заворування шлунка, кишечнику та жовчовивідних шляхів, тяжкі порушення функції печінки. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу рекомендуємо приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років рекомендуємо 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 рекомендуємо при двогоспидній терапії. Для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 2 капсули Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Дітям віком від 3 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу): при клінічній картині гострого запалення дітям рекомендуємо приймати по 1 капсулі 4-5 разів на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном, при хронічному процесі приймати по 1 капсулі 3 рази на добу. Таке ж дозування рекомендуємо при двогоспидній терапії, для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу ввечері, перед сном. Препарату застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Спосіб застосування та дози.** Капсули Респеро Миртолу Форте рекомендуємо приймати за 30 хвилин до їди, запивати великою кількістю прохолодної води або іншими напоями. Дорослим та дітям віком від 10 років при клінічній картині гострого запалення приймати по 1 капсулі 3-4 рази на добу. З метою створення умов для поліпшення сну останню дозу потрібно приймати перед сном. При хронічному процесі приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Таке ж дозування рекомендуємо при двогоспидній терапії. Для поліпшення ранкового відкодення мокротиння при хронічному бронхіті рекомендуємо приймати додатково 1 капсулу Респеро Миртолу Форте ввечері, перед сном. Дітям віком від 6 до 10 років (даній препарат призначати дітям у той період, коли вони можуть самостійно ковтати капсулу) приймати по 1 капсулі 2 рази на добу. Препарату застосовувати у період прояву симптомів захворювання та протягом 2-4 днів після їх зникнення. **Побічні реакції.** Рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) можуть виникати більова явища і дискомфорт у шлунково-кишковому тракті. Дуже рідко (від 1 до 10 випадків на 10000) може виникати нудота, блювання, діарея. Також спостерігаються подібні випадки алергічних реакцій, у тому числі висипки на шкірі, свербіж, почервоніння, набряк слизових, задишка, циркуляторні порушення. В 1 випадку на 10000 може виникати запор. **Противопоказання:** підвищена чутливість до складових частин препарату. **Виробник:** Т. Поль-Боскман GmbH & Co. KG, Kiefer Strasse 11, 25551 Хореншофд, Німеччина/Kiefer Strasse 11, 25551 Habenlockstedt, Germany, RT №4948/01/01, №4948/01/02. Для докладної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Респеро Миртол та Респеро Миртол Форте затверджено 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 звертайтесь за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна Імб» в Україні, 02098 м. Київ, вул. Березняківська, 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.** Federspil P, Wulkow R, Zimmermann 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]. *Laryngohinotologie*. 1997;76(1):23-27. На основі результатів рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого, багатопрофільного дослідження, в якому оцінювали більшу ефективність препарату (300 мг x4) та/або його ефірного масла у порівнянні 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 дослідження було включено 331 пацієнт з діагнозом гострий неукладний синусит, з яких 330 були включені до аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, а 291 – до аналізу ефективності. До аналізу всіх рандомізованих пацієнтів/ефективності були включені 180/94 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 ефірної олії 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 (синуситі). UA-RES-02-2023-V1-Print. Затверджено 22/02/2023