

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Д. В. Добрянський^{1,A,D,F}, Г. Л. Гуменюк^{2,3,E,F}, П. Ф. Дудка^{1,C,E}, І. П. Тарченко^{1,E}, А. О. Дорохова^{1,B,D,E}, К. О. Кожевнікова^{1,B,E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Національний інститут фізотерапії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ, Україна

³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Цитування: *Астма та алергія*. 2023. № 2. С. 47–55

Cited: *Asthma and allergy*. 2023; 2, P. 47–55

Резюме. Здоров'я легень багато в чому залежить від ефективного мукоциліарного кліренсу. При багатьох захворюваннях легень спостерігають класичну патогенетичну триаду (гіперкринія, дискринія, мукостаз), коли густий і в'язкий слиз важко виділяється, що може призвести до його інфікування, прогресування запалення, а також до порушення прохідності дихальних шляхів. Сьогодні суттєво збільшився арсенал лікарських засобів, які зменшують густину мокротиння, покращують мукоциліарний кліренс і сприяють виведенню мокротиння, тому актуальним постає питання вибору оптимального препарату або їх комбінації, а також шляху ведення при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання з урахуванням особливостей перебігу захворювання та наявності супутньої патології. Актуальним також є більш широке впровадження в клінічну практику небулайзерної терапії, яка дозволить суттєво підвищити ефективність муколітичної терапії, що особливо важливо для хворих на хронічні бронхолегеневі захворювання. Інгаляційне застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду в комбінації з гіалуроновою кислотою забезпечує прямий муколітичний ефект, оскільки зменшує в'язкість і поліпшує біофізичні властивості трахеобронхіального секрету, покращує його транспорт і виведення.

Ключові слова: муколітики, мукокінетики, небулайзерна терапія, гіпертонічний розчин натрію хлориду, гіалуронова кислота.

Слизова оболонка дихальних шляхів — це перша лінія їх захисту від інфекційних агентів, полутантів та алергенів. Епітелій дихальної системи покритий слизом, який захищає від шкідливих патогенів та різних подразників, а також запобігає втраті рідини. Слиз виділяється келихоподібними клітинами слизових оболонок і підслизових залоз дихальної системи, а за допомогою механізму мукоциліарного кліренсу (МЦК), який зумовлений коливальними рухами війок війчастого епітелію слизової оболонки дихальних шляхів, відбувається переміщення секрету до глотки, звідки він зрештою видаляється, у тому числі завдяки кашльовому рефлексу [47].

Комплексний ефективний захист дихальних шляхів здійснюється за допомогою природних механізмів (аеродинамічна фільтрація, мукоциліарна транспортна система, кашель) і факторів неспецифічного і специфічного (протиінфекційного) захисту, функціонування яких дозволяє забезпечити очисну дренажну функцію дихальних шляхів та відновлення порушених структур і функцій респіраторної системи [51].

Мукоциліарна система — це велика кількість підслизових залоз, келихоподібних клітин і трубчато-ацинозних бронхіальних залоз підслизового шару, які забезпечують продукцію слизу, а також війчастий миготливий епітелій, який забезпечує його виведення. МЦК є дуже важливим механізмом, за допомогою якого здійснюється санація дихальних шляхів, а також є основним компонентом системи захисту слизової оболонки дихальних шляхів, що забезпечує необхідний потенціал для бар'єрної та імунної функції респіраторного тракту [21]. МЦК очищує легені від мікроорганізмів і полутантів за рахунок їх осідання на слизовій оболонці і в подальшому виведення разом зі слизом. Коли цей механізм порушується внаслідок збільшення кількості слизу, підвищення його густини, а також зниження кількості або активності війчастого миготливого епітелію відбувається утворення слизових пробок, посилюється бронхіальна обструкція, зростає ризик легеневої інфекції та бактеріальної колонізації [22].

В численних дослідженнях було встановлено зв'язок між хронічним утворенням слизу та функцією легень, загостреннями бронхолегеневих захворювань та смертністю від них [23, 46, 48]. Так, у підгрупу з високим ризи-

ком розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), незалежно від куріння, відносять молодих людей без бронхіальної астми (БА) в анамнезі та з нормальною функцією легень, але з наявністю хронічного продуктивного кашлю [18, 41].

В 2023 році вийшла нова клінічна настанова «Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень» (GOLD), яка пропонує нові підходи до патогенезу ХОЗЛ, змінює наявну класифікацію захворювання та вносить корективи до стратегії лікування. В настанові GOLD-2023 було зазначено, що для пацієнтів з ХОЗЛ характерно під час кашлю виділення невеликої кількості щільного мокротиння. Регулярне його виділення протягом трьох або більше місяців протягом двох років поспіль (за відсутності будь-яких інших умов, які могли б це пояснити) є класичним визначенням хронічного бронхіту [33], але це дещо довільне визначення, яке не відображає весь діапазон порушень, які приводять до утворення надлишку мокротиння, що виникає при ХОЗЛ [25, 50].

Кашель і виділення мокротиння переважно пов'язані з утворенням слизу у великих дихальних шляхах, однак, підвищене утворення слизу також відбувається в менших провідних дихальних шляхах, тому саме воно пов'язане з оклюзією просвіту дрібних бронхів, що характеризується задишкою, але меншим кашлем і виділенням мокротиння у пацієнтів з ХОЗЛ [12, 31].

Високу ймовірність гіперсекреції слизу слід очікувати у всіх хворих на ХОЗЛ через численні клінічні проблеми, які супроводжують його присутність [12]. Рентгенологічні прояви закупорки слизом дрібних бронхів може бути присутнім і зберігатися у пацієнтів з ХОЗЛ, незважаючи на відсутність вираженого продуктивного кашлю [20, 45].

У пацієнтів з ХОЗЛ наявність мокротиння асоціюється з підвищеною частотою загострень, посиленням симптомів і більшим швидким зниженням функції легень [32, 42]. Крім того, виділення мокротиння відіграє незалежну роль у прогнозуванні як загальної, так і специфічної смертності від ХОЗЛ [49]. Так, серед пацієнтів з виділенням мокротиння і необструктивним хронічним бронхітом повідомлялося про збільшення смертності від усіх причин і респіраторних захворювань [24, 51].

Необхідно враховувати, що при різних захворюваннях в'язкість і еластичність секрету можуть змінюватися по-різному, що обумовлює необхідність індивідуального підходу не тільки до вибору фармакологічного препарату, а і до шляху його ведення. При захворюваннях органів дихання з порушенням секреції відбувається зниження вмісту кислих гідрофільних сіаломуцинів, які є водним компонентом слизу, і підвищення вмісту нейтральних гідрофобних факомуцинів, які відштовхують воду. Таким чином, слиз стає в'язким та густим. При деяких інфекційних захворюваннях бактеріальні ферменти і лізосомальні

протеази вторинно змінюють склад сіаломуцинів, внаслідок чого вони втрачають здатність формувати волокнисті структури. Секрет стає рідким і може стікати по бронхіальній стінці внаслідок втрати еластичності [10, 44].

Особливо важливо враховувати індивідуальні особливості перебігу захворювання при лікуванні хронічної бронхолегеневої патології. При таких захворюваннях, як хронічний бронхіт, ХОЗЛ і БА, постійне подразнення дихальних шляхів призводить до гіперсекреції слизу, що в свою чергу перевантажує механізми МЦК і призводить до накопичення надлишкового слизу. Важливими патогенетичними факторами розвитку ХОЗЛ є обмеження дихального повітряного потоку, спричинене поєднанням запалення бронхів і руйнування паренхіми легень, співвідношення яких змінюється індивідуально [28, 35].

Вироблення мокротиння у пацієнтів буває важко оцінити, тому що вони можуть ковтати мокротиння, а не відхаркувати його. Крім того, виділення мокротиння може бути періодичним із періодами загострення, що чергуються з періодами відносної ремісії [47]. Пацієнти, у яких виділяється великий об'єм мокротиння, можуть мати бронхоектази. Для бронхоектатичної хвороби характерно наявність рясного гнійного мокротиння [2, 33]. Поява гнійного мокротиння у хворих відображає збільшення медіаторів запалення і може ідентифікувати початок бактеріального загострення [37].

Засоби, які покращують МЦК і виведення мокротиння, — це муколітики, мукокінетики, мукорегулятори, експекторанти (відхаркувальні), мукогідранти, комбіновані препарати тощо. Секретолітична терапія показана при гострих та хронічних бронхолегеневих захворюваннях, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. При малопродуктивному вологому кашлі з в'язким мокротинням показані препарати, які розріджують мокротиння, при продуктивному вологому кашлі — мукорегулятори і відхаркувальні засоби. Додатково за потреби можна рекомендувати заходи для полегшення відходження мокротиння з дихальних шляхів (шляхом провокування кашлю і форсованих видихів невеликого об'єму). Пацієнтам, які відкашлюють велику кількість мокротиння або мають ателектаз частки легені, показано ручний або механічний вібраційний масаж і постуральний дренаж [49].

Муколітики — це препарати, які впливають на бронхіальну секрецію і використовуються для покращення відходження мокротиння шляхом зменшення його в'язкості. Розглянемо фармакологічні властивості основних представників даної групи препаратів та способи їх введення (таблиця 1) [1]. У разі призначення муколітичних або відхаркувальних засобів необхідно рекомендувати достатнє надходження рідини в організм, що також позитивно впливає і на в'язкість мокротиння. Дія зазначених вище муколітиків багатогранна і представлений розподіл є досить умовним. Вони також наділені додатковими фар-

Таблиця 1. Групи муколітичних засобів за переважним механізмом дії

Муколітичні засоби	Перорально	Інгаляційно	Ін'єкційно
Неферментні муколітики			
N-ацетил-L-цистеїн (ацетилцистеїн)	+	+	+
Ердостеїн	+		
Ферментні муколітики			
Хімотрипсин		+	+
Дорназа альфа		+	+
Серратіопептидаза	+		
Секретолітики			
Бромгексин	+		
Мукорегулятори			
Карбоцистеїн	+		
Стимулятори сурфактанту			
Амброксол	+	+	+
Експекторанти рефлекторної дії			
Гвайфенезин	+		
Ердостеїн	+		
Мукокінетики			
Амброксол	+	+	+
Мукогідратанти			
Лорде галь 3 % (розчин хлориду натрію 3 % в комбінації з 0,1 % гіалуронату натрію)		+	
Окістар гал 7 % (розчин хлориду натрію 7 % в комбінації з 0,1 % гіалуронату натрію)		+	
Сода буфер (бікарбонат натрію)		+	
Стимулятори бронхіальних залоз			
Сода буфер (бікарбонат натрію)		+	

макологічними властивостями, які можуть сприяти їх клінічній користі при лікуванні певних респіраторних захворювань. Тож розглянемо деякі з них.

Неферментні муколітики

N-ацетил-L-цистеїн (ацетилцистеїн) діє за рахунок деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які надають в'язкості гіаліновому і гнійному компонентам мокротиння, чинить виражену муколітичну дію на слизовий і слизисто-гнійний секрет [1]. Також препарат має ряд додаткових властивостей: стимулює активність мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню МЦК, знижує індуковану гіперплазію мукоцитів, підвищує вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів II типу. За рахунок наявності нуклеофільної вільної тіольної групи (SH), яка здатна безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами окисних радикалів, чинить пряму антиоксидантну дію [1, 5, 14].

Ферментні муколітики

На сьогодні ферментні муколітики рутинно не використовуються через ризик розвитку кровотеч та деструк-

ції міжальвеолярних перетинок. Переважно призначаються у випадку гнійно-некротичних процесів [15]. Дорназа альфа — це генно-інженерний варіант природного ферменту людини, що розщеплює позаклітинну ДНК. При руйнуванні лейкоцитів, які містяться у гнійному секреті та накопичуються у відповідь інфекцію в дихальних шляхах, вивільняється багато ДНК — в'язкого поліаніону. *In vitro* дорназа альфа гідролізує ДНК в мокротинні і суттєво зменшує його в'язкість. Препарат використовується для лікування осіб з муковісцидозом (МВ) [8, 9, 15].

Секретолітики

Бромгексин — це муколітик, який порушує структуру мукополісахаридних волокон мокротиння, внаслідок чого воно стає менш в'язким, що покращує МЦК [1].

Мукорегулятори

Карбоцистеїн активує фермент келихоподібних клітин — сіалову трансферазу, збільшує частоту рухів війок епітелію, нормалізує баланс кислих та нейтральних глікопротеїнів мокротиння, регулює утворення секрету залозистими клітинами, покращуючи регенерацію, відновлення структури слизової оболонки, зменшує кількість гіперплазованих келихоподібних клітин [1]. Карбоцистеїн за рахунок збільшення об'єму мокротиння забезпечує додатковий відхаркувальний ефект [52].

Стимулятори сурфактанту

Амброксол діє за рахунок деполімеризації мукопротеїнових та мукополісахаридних волокон, має секретолітичний, секретомоторний і протикашльовий ефекти. Препарат збільшує синтез сурфактанту, змінює структуру мукополісахаридів мокротиння, зменшує адгезію секрету до стінок бронхів [1].

Експекторанти рефлекторної дії

Гвайфенезин за рахунок деполімеризації кислих мукополісахаридів знижує в'язкість мокротиння та полегшує його відходження шляхом стимуляції секреції компонентів бронхіального слизу з низькою щільністю [1].

Ердостеїн — муколітичний засіб, метаболіти якого мають вільні тіолові групи. Вони спричиняють руйнування дисульфідних містків, які зв'язують волокна глікопротеїнів та зменшують еластичність та в'язкість слизу. Препарат очищує дихальні шляхи від секрету та підвищує ефективність МЦК у видаленні слизу та слизово-гнійних виділень з верхніх та нижніх дихальних шляхів [17].

Мукокінетики впливають переважно на війчастий епітелій, а також зменшують «зчеплення» між слизовою оболонкою та частинками мокротиння. Дія обумовлена неспецифічним подразненням слизової оболонки, гіперосмолярністю, збільшенням трансепітеліальної секреції води. Мукокінетики призначають при продуктивному кашлі з метою покращення відходження та полегшення відкашлювання мокротиння. Призначення мукокінетиків при сухому кашлі може призвести до його посилення [1].

Мукогідратанти — засоби, які сприяють гідратації секрету. Таку дію мають зволожувальні інгаляції ізотонічним розчином натрію хлориду, лужним розчином (Сода буфер), гіпертонічним розчином натрію хлориду (Лорде гіаль 3 %, Окістар гіал 7 %) [12, 26].

Стимулятори бронхіальних залоз представлені препаратами резорбтивної дії. Це натрію та калію йодид, хлорид амонію, сода. Зазначені речовини виділяються бронхами, збільшують бронхіальну секрецію, розріджують мокротиння, покращують функцію миготливого епітелію [1].

Найбільша доказова база тривалого ефективного застосування муколітиків при хронічних захворюваннях органів дихання представлена переважно лікуванням пацієнтів з МВ і ХОЗЛ.

В рекомендаціях GOLD-2023 зазначено, що регулярне лікування муколітиками, такими як карбоцистеїн і ацетилцистеїн у пацієнтів з ХОЗЛ, які не отримують інгаляційних глюкокортикоїдів (ІГС), може знизити частоту загострень, зменшити їх тяжкість та помірно покращити стан здоров'я [16, 36].

У рекомендаціях GOLD-2023 зазначено, що інгаляційне застосування гіпертонічного сольового розчину для осіб з обструктивними захворюваннями легень і МВ, які продукують велику кількість слизу, супроводжувалося позитивним ефектом [29, 30, 53].

На даний момент доказова база для щодо застосування муколітиків при БА обмежена, і тому вони не внесені в основні рекомендації щодо лікування пацієнтів з астмою. Проте є припущення, що муколітичні засоби можуть забезпечувати кращий доступ до епітелію дихальних шляхів для ІГС та інших препаратів за рахунок їх очищення від мокротиння [27, 37]. Отже, можна зробити висновки, що роль муколітиків у сприянні очищенню дихальних шляхів і покращення доставки інгаляційних препаратів до епітелію бронхів при конкретних фенотипах астми заслуговує на увагу.

З особливою обережністю слід ставитися до призначення муколітиків пацієнтам з онкологічними захворюваннями, легеневою гіпертензією, тому що активне відходження мокротиння і інтенсивні кашльові поштовхи можуть спричинити легеневу кровотечу [1].

Однчасне застосування муколітиків і протикашльових препаратів може посилювати застій мокротиння через пригнічення кашльового рефлексу [1].

У сильно ослаблених пацієнтів з постійною гіперпродукцією мокротиння може спостерігатись значне зниження МЦК і кашльового рефлексу, тому призначення їм муколітиків також може сприяти застою мокротиння і наростанню задишки [42, 43].

Лікування пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів має бути комплексним і перш за все впливати на етіологію хвороби і сприяти зменшенню гіперпродукції слизу, у тому числі шляхом пригнічення запалення, покра-

щувати МЦК та зменшувати в'язкість слизу, а також полегшувати його відкашлювання [38].

Відомо, що під час проходження препаратів через травний тракт і печінку вони зазнають активного метаболізму і до місця призначення надходять уже пізніше, в меншій концентрації та в зміненому вигляді, що може спричинити небажані системні реакції і побічну дію на органи травлення. Тому на противагу оральному шляху введення сьогодні все більшої популярності набуває інгаляційне застосування ліків при хворобах органів дихання [3].

Суттєві переваги інгаляційного шляху полягають у тому, що препарат потрапляє у високій концентрації безпосередньо до місця призначення. Це особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань респіраторного тракту (хронічний бронхіт, БА, ХОЗЛ, МВ) [28]. Також перевагами інгаляційного шляху введення є: швидша дія лікарського засобу, довший період підтримки терапевтичної концентрації, безболісний шлях введення та можливість застосування декількох засобів одночасно, можливість синхронізації лікування разом із подачею кисню. На сьогодні є можливість застосування інгаляційного застосування препаратів на всіх етапах надання медичної допомоги (вдома, швидка допомога, поліклініка, стаціонар, відділення реанімації) [3].

У пацієнтів з підвищеною реактивністю бронхів інгаляційні засоби необхідно призначати з обережністю, через ризик розвитку бронхообструкції. Тому пацієнтам із захворюваннями органів дихання, які супроводжуються бронхіальною обструкцією, спочатку необхідно провести інгаляції бронхолітиків, для чого застосовують переважно розчин для небулізації у вигляді моно- або комбінованих препаратів (короткодіючих β_2 -агоністів і М-холінолітиків), потім за потреби застосовуються ІГС і вже після цього проводиться інгаляційна муколітична терапія [11].

Необхідно звернути увагу на те, що частина хворих з хронічними бронхолегеневими захворюваннями мають поліморбідну патологію і потребують тривалого призначення муколітичної терапії. Для цієї категорії хворих з особливою увагою слід ставитися до лікарських взаємодій та протипоказань до застосування препаратів, а також враховувати той факт, що чим триваліше пацієнт приймає лікарський засіб перорально, тим більше ймовірність розвитку побічних явищ фармакотерапії [28, 42]. Тому у таких пацієнтів лікування має бути персоналізованим і враховувати індивідуальну чутливість до лікарського засобу, ефективність його тощо. Таким чином, постає питання вибору найбільш оптимальної муколітичної терапії пацієнтам з різними захворюваннями респіраторної системи.

З цією метою доцільне застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду 3 % у комбінації з гіалууроновою кислотою 0,1 % [26]. Класичним прикладом такого препарату є Лорде гіаль — ефективний і безпечний інгаля-

ційний муколітик прямої дії (випускається у однодозових стерильних контейнерах по 4 мл) [4]. Гіпертонічний розчин природним чином впливає на слизову оболонку дихальних шляхів включаючи фізіологічні механізми відновлення гомеостазу і активації МЦК [19, 53]. Дія 3 % розчину натрію хлориду включає декілька муколітичних механізмів, які суттєво покращують транспортабельність слизу, що сприяє ефективному відкашлюванню мокротиння [4, 34]. Так, гіпертонічний сольовий розчин здатний порушувати іонні зв'язки в слизовому гелі, завдяки чому мокротиння істотно знижує в'язкість, а також шляхом осмотичного ефекту сприяє розрідженню та виведенню густого та в'язкого мокротиння [25]. В науково-дослідних роботах також було отримані дані, що застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду здійснює також імуномодулюючий та протимікробний ефект [25, 29].

Гіалуронова кислота є природним компонентом (полісахаридом), що виконує в організмі ряд важливих біологічних функцій. Завдяки гідрофільним властивостям своєї молекули, гіалуронова кислота забезпечує високу ступінь гідратації в слизових оболонках дихальних шляхів, а в комплексі з розчином натрію хлориду сприяє зволоженню, створює умови для поліпшення МЦК [30]. Також завдяки високому ступеню гідратації молекули гіалуронової кислоти вона перешкоджає адгезії (прилипанню) до слизової оболонки різноманітних патогенів та алергенів [39]. Додавання гіалуронової кислоти до гіпертонічного розчину натрію хлориду зменшує реактивність бронхів і поліпшує органолептичні властивості розчину й переносимість Лорде гіаль при його застосуванні [6]. Гіалуронова кислота зволожує слизові, здійснює протизапальну і заспокійливу дію, захищає дихальні шляхи від гіперреактивності та ремоделювання [7, 13].

Застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду у комбінації з гіалуроновою кислотою сприяє відновленню стану слизових оболонок дихальних шляхів, створює умови для репарації та регенерації, сприяє зменшенню набряку слизових оболонок [6, 19]. Застосування Лорде гіаль має важливу роль у лікуванні захворювань дихальних шляхів із запальним компонентом, таких як хронічний риносинусит, БА, ХОЗЛ, МВ та бронхоектатична хвороба тощо.

Отже, можна зробити висновок, що препарат Лорде гіаль — це унікальний спеціалізований муколітик прямої

дії, що може вводиться інгаляційним шляхом через небулайзер. У складі препарату немає агресивних хімічних сполук, консервантів і потенційних алергенів, що дає змогу призначати його пацієнтам незалежно від віку, а також вагітним і годуючим грудьми матерям. Гіалуронова кислота, що входить до складу Лорде гіаль у вигляді натрію гіалуронату, має хімічну структуру, молекулярну масу та реологічні властивості, подібні до муцину — компоненту бронхіального слизу [4].

Переваги небулайзерної терапії розчином Лорде гіаль:

- ефективний та безпечний метод лікування пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів;
- добре переноситься, не має побічних ефектів та системного небажаного впливу;
- не має небезпечного впливу на плід, тому дозволений при вагітності та в період грудного вигодовування;
- може призначатись тривало пацієнтам з хронічними захворюваннями, що супроводжуються порушенням секреції та виведення мокротиння.

Висновки

Вибір мукоактивної терапії залежить від діагнозу та конкретної клінічної ситуації. Цілеспрямоване лікування порушень МЦК і патологічного виділення слизу з дихальних шляхів може покращити перебіг захворювання, зменшити частоту загострень і уповільнити темпи прогресування широкого спектру хронічних бронхолегеневих захворювань. При комплексному лікуванні респіраторних захворювань необхідно вирішити питання відновлення ефективної роботи МЦК.

Інгаляційне застосування гіпертонічного розчину натрію хлориду у комбінації з гіалуроновою кислотою здійснює виражений прямий муколітичний ефект і є варіантом ефективного та безпечного лікування захворювань органів дихання, який практично не має побічних ефектів та протипоказань, що дає змогу призначати його дітям, вагітним жінкам та під час грудного вигодовування, а також пацієнтам з індивідуальною непереносимістю або недостатньою ефективністю інших муколітиків чи наявних протипоказань до їх призначення.

Лорде гіаль — це засіб, який позитивно впливає на захисні механізми респіраторного тракту, що сприяє швидкому одужанню пацієнта і профілактиці загострень при хронічному їх перебігу.

SELECTION OF THE OPTIMAL STRATEGY FOR MUCOLYTIC THERAPY OF RESPIRATORY DISEASES

D. V. Dobrianskyi¹, G. L. Gumeniuk^{2,3}, P. F. Dudka¹, I. P. Tarchenko¹, A. O. Dorokhova¹, K. O. Kozhevnikova¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Abstract. Lung health mostly depends on effective mucociliary clearance. Many lung diseases have a classic pathogenetic triad (hypercrinia, dyscrinia, mucostasis) – when thick and viscous mucus is difficult to secrete and this can lead to an infection, progressive inflammation, as well as impaired airway patency. Today, the arsenal of drugs that reduce the density of sputum, improve mucociliary clearance and promote sputum release has significantly increased. Thus, medical professionals face the issue of choosing the optimal drug or their combination, as well as the way of drug management, in acute and chronic respiratory diseases, taking into account the characteristics of the course of the disease and the presence of concomitant pathology. Wider implementation of nebulizer therapy in clinical practice is also relevant. This will significantly increase the effectiveness of mucolytic therapy, which is especially important for patients with chronic bronchopulmonary diseases. Inhalation of a hypertonic solution of sodium chloride in combination with hyaluronic acid provides a direct mucolytic effect – it reduces viscosity and improves the biophysical characteristics of mucus, subsequently improving its transport and excretion.

Key words: mucolytics, mucokinetics, nebulizer therapy, hypertonic solution of sodium chloride, hyaluronic acid.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Д. В. Добрянский¹, Г. Л. Гуменюк^{2,3}, П. Ф. Дудка¹, И. П. Тарченко¹, А. О. Дорохова¹, Е. А. Кожевникова¹

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины», Киев, Украина

³Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев, Украина

Резюме. Здоровье легких во многом зависит от эффективного мукоцилиарного клиренса. При многих заболеваниях легких наблюдают классическую патогенетическую триаду (гиперкриния, дискриния, мукостаз), когда густая и вязкая слизь трудно выделяется, что может привести к ее инфицированию, прогрессированию воспаления, а также к нарушению проходимости дыхательных путей. Сегодня существенно увеличился арсенал лекарственных средств, которые уменьшают плотность мокроты, улучшают мукоцилиарный клиренс и способствуют выведению мокроты, поэтому актуальным встает вопрос выбора оптимального препарата или их комбинации, а также пути введения при острых и хронических заболеваниях органов дыхания с учетом особенностей течения заболевания и наличия сопутствующей патологии. Актуальным также является более широкое внедрение в клиническую практику небулайзерной терапии, которая позволит существенно повысить эффективность муколитической терапии, что особенно важно для больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Ингаляционное применение гипертонического раствора хлорида натрия в комбинации с гиалуроновой кислотой обеспечивает прямой муколитический эффект, поскольку уменьшает вязкость и улучшает биофизические свойства трахеобронхиального секрета, улучшает его транспорт и выведение.

Ключевые слова: муколитики, мукокинетики, небулайзерная терапия, гипертонический раствор хлорида натрия, гиалуроновая кислота.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апіхтіна ОЛ, Бебешко ВГ, Волошина НО, Гаврилюк АО, Грищенко МА, Кіреєв ІВ, та ін. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск чотирнадцятий. Київ, 2022.
2. Гашинова КЮ, Суська КС, Дмитриченко ВВ. Визначення ефективності короткострокової небулайзерної терапії при бронхоектазії. *Infusion & Chemotherapy*. 2022;2:21–28. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-2-21-28.
3. Добрянський ДВ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ, Ільницький РІ, Тарченко ПІ, Кузьменко НМ. Небулайзерна терапія: практичні аспекти. Астма та алергія. 2018;3:54–63. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62.
4. Коваленко СВ. Застосування розчину Лорде Гіпер в небулайзерній терапії пацієнтів пульмонологічного профілю. *Медицина газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*. 2016;22(395):54–55.
5. Яременко ОБ, Кузьменко НМ, Гуменюк ГЛ, Добрянський ДВ, Ільницький РІ, Магас ОІ. Порівняльна ефективність застосування ацетилцистеїну в пероральній та інгаляційній формі за допомогою небулайзера у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2019;1:15–21. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-15-21.
6. Яременко ОБ, Кузьменко НМ, Добрянський ДВ, Ільницький РІ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ. Ефективність та безпечність інгаляційного застосування гіпертонічного розчину хлориду натрію та його комбінації з гіалуроновою кислотою у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Астма та алергія*. 2021;1:23–31. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-23-31.
7. Allegra L, Patrona SD, Pettrigni G. Hyaluronic acid: Perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207:385–401. DOI: 10.1007/978-3-642-23056-1_17.
8. Altaf R, Parmar M. StatPearls Publishing. Dornase Alfa. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556018/> (last accessed 24.04.2023).

REFERENCES

1. Apikhtina OL, Bebesheko VG, Voloshina NO, Gavrilyuk AO, Hryshchenko MA, Kireev IV, et al. State formulary of medicinal products. The fourteenth issue. K, 2022.
2. Gashinova KYu, Suska KS, Dmytrychenko VV. Determination of the effectiveness of short-term nebulizer therapy in bronchiectasis. *Infusion & Chemotherapy*. 2022;2:21–28. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-2-21-28.
3. Dobryansky DV, Gumeniuk GL, Dudka PF, Ilynskyi RI, Tarchenko IP, Kuzmenko NM. Nebulizer therapy: practical aspects. *Asthma and allergy*. 2018;3:54–63. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62.
4. Kovalenko SV. Application of Lorde Hyper solution in nebulizer therapy of patients with a pulmonological profile. *Medical newspaper «Health of Ukraine of the 21st Century»*. 2016;22(395):54–55.
5. Iaremenko OB, Kuzmenko NM, Gumeniuk GL, Dobryansky DV, Ilynskyi RI, Magas OI. Comparative effectiveness of acetylcysteine in oral and inhaled form using a nebulizer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma and allergy*. 2019;1:15–21. DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-15-21.
6. Iaremenko OB, Kuzmenko NM, Dobryansky DV, Ilynskyi RI, Gumeniuk GL, Dudka PF. Effectiveness and safety of inhaled use of hypertonic sodium chloride solution and its combination with hyaluronic acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma and allergy*. 2021;1:23–31. DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-23-31.
7. Allegra L, Patrona SD, Pettrigni G. Hyaluronic acid: Perspectives in lung diseases. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;207:385–401. DOI: 10.1007/978-3-642-23056-1_17.
8. Altaf R, Parmar M. StatPearls Publishing. Dornase Alfa. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556018/> (last accessed 24.04.2023).
9. Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. *Drugs*. 1994;48(6):894–906. DOI: 10.2165/00003495-199448060-00006.

9. Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. *Drugs*. 1994;48(6):894–906. DOI: 10.2165/00003495-199448060-00006.
10. Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):94–6. DOI: 10.1183/09059180.00004410.
11. Camille Ehre, Rushton ZL, Wang B, Hothem LN, Morrison CB, Fontana NC, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):171–180. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
12. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology*. 2004;45(5):477–84. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01952.x.
13. Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, et al. Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130637. doi: 10.1371/journal.pone.0130637.
14. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451–61. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
15. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360–368. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
16. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
17. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al, RESTORE group. RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
18. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):32–9. DOI: 10.1164/rccm.200603-381OC.
19. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in Cystic Fibrosis with hypertonic saline. *New Engl J Med*. 2006;354:241–50. DOI: 10.1056/NEJMoa043891.
20. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(8):957–68. DOI: 10.1164/rccm.202006-2248OC.
21. Ehre C, Rushton Z, Yu J, Gentsch M, Esther CR, Hill DB, et al. Pharmacological approaches to clear mucus from the lungs. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:225–226. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
22. Ehre C, Rushton Z, Veazey R, Esther CR, Hill DB, Thelin B, et al. Improving mucolytics to remove adherent mucus from the lungs: a comparative preclinical study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:262–263. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
23. Fortis S, Shannon ZK, Garcia CJ, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;162(1):92–100. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.003.
24. GOLD 2023. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (last accessed 24.04.2023).
25. Goralski J, Button B. In vitro study of the kinetics of hypertonic saline on ASL height. *Ped Pulmonol*. 2010;45:A205. doi: 10.1183/13993003.02652-2017.
26. Jamie E. Rayahin. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng*. 201513;1(7):481–493. doi:10.1021/acsbomaterials.5b00181.
27. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New perspectives for mucolytic, anti-inflammatory and adjunctive therapy with 1,8-cineole in COPD and asthma: review on the new therapeutic approach. *Adv Ther*. 2020;37(5):1737–1753. doi: 10.1007/s12325-020-01279-0.
28. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454–9. DOI: 10.1164/rccm.200612-1772OC.
29. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005;99(1):27–31. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.05.006.
30. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–5. DOI:10.1016/j.rmed.2011.07.019.
31. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377(10):911–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1701632.
32. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193(4):477–86. DOI: 10.1007/s00408-015-9743-5.
33. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
34. Mark R Elkins, Peter TP Bye. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med*. 2011;104 Suppl 1(Suppl 1):S2–5. doi: 10.1258/jrsm.2011.s11101.
50. Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):94–6. DOI: 10.1183/09059180.00004410.
51. Camille Ehre, Rushton ZL, Wang B, Hothem LN, Morrison CB, Fontana NC, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):171–180. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
52. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology*. 2004;45(5):477–84. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2004.01952.x.
53. Casale M, Moffa A, Sabatino L, Pace A, Oliveto G, Vitali M, et al. Hyaluronic Acid: Perspectives in Upper Aero-Digestive Tract. A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130637. doi: 10.1371/journal.pone.0130637.
54. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451–61. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
55. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386:360–368. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
56. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med*. 2019;381(11):1023–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1905248.
57. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al, RESTORE group. RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017.
58. De Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):32–9. DOI: 10.1164/rccm.200603-381OC.
59. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in Cystic Fibrosis with hypertonic saline. *New Engl J Med*. 2006;354:241–50. DOI: 10.1056/NEJMoa043891.
60. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(8):957–68. DOI: 10.1164/rccm.202006-2248OC.
61. Ehre C, Rushton Z, Yu J, Gentsch M, Esther CR, Hill DB, et al. Pharmacological approaches to clear mucus from the lungs. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:225–226. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
62. Ehre C, Rushton Z, Veazey R, Esther CR, Hill DB, Thelin B, et al. Improving mucolytics to remove adherent mucus from the lungs: a comparative preclinical study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:262–263. doi: 10.1164/rccm.201802-0245OC.
63. Fortis S, Shannon ZK, Garcia CJ, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022;162(1):92–100. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.003.
64. GOLD 2023. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (last accessed 24.04.2023).
65. Goralski J, Button B. In vitro study of the kinetics of hypertonic saline on ASL height. *Ped Pulmonol*. 2010;45:A205. doi: 10.1183/13993003.02652-2017.
66. Jamie E. Rayahin. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng*. 201513;1(7):481–493. doi:10.1021/acsbomaterials.5b00181.
67. Juergens LJ, Worth H, Juergens UR. New perspectives for mucolytic, anti-inflammatory and adjunctive therapy with 1,8-cineole in COPD and asthma: review on the new therapeutic approach. *Adv Ther*. 2020;37(5):1737–1753. doi: 10.1007/s12325-020-01279-0.
68. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(5):454–9. DOI: 10.1164/rccm.200612-1772OC.
69. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005;99(1):27–31. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.05.006.
70. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med*. 2011;105(12):1831–5. DOI:10.1016/j.rmed.2011.07.019.
71. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377(10):911–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1701632.
72. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2015;193(4):477–86. DOI: 10.1007/s00408-015-9743-5.
73. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
74. Mark R Elkins, Peter TP Bye. Mechanisms and applications of hypertonic saline. *J R Soc Med*. 2011;104 Suppl 1(Suppl 1):S2–5. doi: 10.1258/jrsm.2011.s11101.

35. Martin AL, Jessica M, Kyle F, et al. The association of lung function and St. George's respiratory questionnaire with exacerbations in COPD: a systematic literature review and regression analysis. *Respir Res.* 2016;17(1):1–15. DOI: 10.1186/s12931-016-0356-1.
36. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442. doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442.
37. Morgan LE, Jaramillo AM, Shenoy SK, et al. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):249. doi: 10.1038/s41467-020-20499-0.
38. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax.* 1987;42(11):843–8. DOI: 10.1136/thx.42.11.843.
39. Luis Máiz Carro I, Miguel A. Martínez-García. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. doi: 10.3390/cells9102210.
40. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest.* 2020;158(1):121–30. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.046.
41. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1241–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00079-5.
42. Rishab Gupta, Roopma Wadhwa. Mucolytic Medications. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644589/> (last accessed 24.04.2023).
43. Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:15–35. DOI: 10.1517/13543784.11.1.15.
44. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD001287.
45. Philippa J Poole. Role of mucolytics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):123–128. Doi: 10.2147/copd.2006.1.2.123.
46. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
47. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786–796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
48. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med.* 1991;85(1):27–35.
49. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD001289.
50. Wu F, Fan H, Liu J, et al. Association Between Non-obstructive Chronic Bronchitis and Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:805192. DOI: 10.3389/fmed.2021.805192.
51. Yuan S, Hollinger M, Lachowicz-Scroggins ME, Kerr SC, Dunican EM, Daniel BM, et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci Transl Med.* 2015;7:276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
52. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
53. Zhang Y, Song A, Liu J, Dai J, Lin J. Therapeutic effect of nebulized hypertonic saline for muco-obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Investig Med.* 2021;69(3):742–8. DOI: 10.1136/jim-2020-001479.
37. Morgan LE, Jaramillo AM, Shenoy SK, et al. Disulfide disruption reverses mucus dysfunction in allergic airway disease. *Nat Commun.* 2021;12(1):249. doi: 10.1038/s41467-020-20499-0.
38. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax.* 1987;42(11):843–8. DOI: 10.1136/thx.42.11.843.
39. Luis Máiz Carro I, Miguel A. Martínez-García. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. doi: 10.3390/cells9102210.
40. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest.* 2020;158(1):121–30. DOI: 10.1016/j.chest.2019.12.046.
41. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1241–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00079-5.
42. Rishab Gupta, Roopma Wadhwa. Mucolytic Medications. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644589/> (last accessed 24.04.2023).
43. Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs.* 2002;11:15–35. DOI: 10.1517/13543784.11.1.15.
44. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD001287.
45. Philippa J Poole. Role of mucolytics in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(2):123–128. Doi: 10.2147/copd.2006.1.2.123.
46. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
47. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet.* 2007;370(9589):786–796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
48. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med.* 1991;85(1):27–35.
49. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD001289.
50. Wu F, Fan H, Liu J, et al. Association Between Non-obstructive Chronic Bronchitis and Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:805192. DOI: 10.3389/fmed.2021.805192.
51. Yuan S, Hollinger M, Lachowicz-Scroggins ME, Kerr SC, Dunican EM, Daniel BM, et al. Oxidation increases mucin polymer cross-links to stiffen airway mucus gels. *Sci Transl Med.* 2015;7:276ra27. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010525.
52. Zeng Z, Yang D, Huang X, Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603.
53. Zhang Y, Song A, Liu J, Dai J, Lin J. Therapeutic effect of nebulized hypertonic saline for muco-obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Investig Med.* 2021;69(3):742–8. DOI: 10.1136/jim-2020-001479.

Відомості про авторів

Д. В. Добрянський*

к. мед. н., доцент,
кафедра внутрішньої медицини № 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3»
вул. П. Запорожця, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: ddoobr@meta.ua
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

Г. Л. Гуменюк

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна;
Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології
захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г.
Яновського НАМН України»,
Д-р мед. наук, професор
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.
ORCID iD: orcid.org/0000-0001-8160-7856

Information about authors

D. V. Dobrianskyi,

PhD, Associate professor,
Department of Internal Medicine No 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital No 3, Kyiv, 01025, Ukraine

G. L. Gumeniuk

Professor of phthiisology and pulmonology department
National University of Healthcare of Ukraine named after P. L. Shupik;
Senior researcher of the department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung
diseases, SO «National institute of phthiisology and pulmonology named after F.G. Yanovsky
NAMS of Ukraine»,
Doctor of medical science, professor.
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

П. Ф. Дудка

д. мед. н., професор,
кафедра внутрішньої медицини No 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня No 3»
вул. П. Запорозжця, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: dpf48@ukr.net
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6286-0178>

І. П. Тарченко

к. мед. н., асистент,
кафедра внутрішньої медицини No 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня No 3»
вул. П. Запорозжця, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: shostka43@ukr.net
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2955-0201>

А. О. Дорохова

Старший лаборант
кафедра внутрішньої медицини No 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня No 3»
вул. П. Запорозжця, 26, м. Київ, 02125, Україна
Ел. адреса: dorokhovaao@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1113-6088>

К. О. Кожевнікова

Старший лаборант
кафедра внутрішньої медицини No 3
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
КНП «Київська міська клінічна лікарня No 3» вул. П. Запорозжця, 26, м. Київ, 02125,
Україна
Ел. адреса: katregina42@gmail.com
ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6775-5545>

P. F. Dudka

MD, professor,
Department of Internal Medicine No 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital No 3, Kyiv, 02125, Ukraine

I. P. Tarchenko

MD, PhD,
Department of Internal Medicine No 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital No 3, Kyiv, 02125, Ukraine

A. O. Dorokhova

Senior assistant
Department of Internal Medicine No 3
Bogomolets National Medical University
26,
P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital No 3, Kyiv, 02125, Ukraine

K. O. Kozhevnikova

Senior assistant
Department of Internal Medicine No 3
Bogomolets National Medical University
26, P. Zaporozhets str., Kyiv City Clinical Hospital No 3, Kyiv, 02125, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 01.05.2023 р.
Прийнято до друку / Accepted: 22.05.2023 р.