

ГЕЛОМИРТОЛ ПОДОБРЯВА КЛИРЪНСА ПРИ ОСТРИ РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ

ГелоМиртол форте (ELOM-080) е фитопрепарат, одобрен за лечение на остри и хронични възпалителни заболявания на дихателните пътища, в частност синусити и бронхити. При лечение на остри вирусни риносинусити ELOM-080 подобрява сигнификантно тежестта на основните симптоми и се наблюдава ремисия на симптомите 3 дни по-рано в сравнение с плацебо. Триденно по-бързо възстановяване при пациенти предотвратява влошаването. ELOM-080 има потенциал да подобри респираторния статус по време и след хоспитализация при пациенти с COVID-19 и е ефикасен при пациенти с ХОББ и бронхитен фенотип. Профилактичното приложение намалява честотата на екзацербациите и подобрява основните симптоми на храчки и кашлица с благоприятен профил на дългосрочна поносимост.



проф. д-р Вана
Юркова, гм

УМБАЛ „Св. Ив.
Рилски“ ЕАД,
МУ-София

ЕLOM-080 (търговско наименование GeloMyrtol® forte) е растителен продукт, който представлява смес на дестилат от четири етерични масла и е одобрен за лечение на остър и хроничен бронхит и синусит. Медикаментът показва муколитично, секретомоторно, антиоксидантно, противовъзпалително, антимикубно и бронхоспазмолитично действие в резултат на подобрението на клирънса^[1,2]. ELOM-080 има силно изразени антиоксидантни ефекти и противовъзпалително действие. Наблюдавани са и антимикубни ефекти, а наскоро *in vitro* е установено и противовирусно действие^[3].

Геломиртол при остри вирусни риносинусити

В проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо клинично проучване е оценена ефикасността и безопасността на ELOM-080 при лечение на остри вирусни риносинусити, приложен 4 пъти по 1 капсула на ден или плацебо^[4]. Първичните крайни точки са промяната в скалата за оценка на основните симптоми (MSS) (ринорея, постназален грип, назална конгестия, главоболие и лицева болка/натиск) след 7 и 14 дни лечение и

оценка от изследователя на скалата за оценка на основните симптоми (MSSINV). Вторичните крайни точки са промените в MSS, оценени от пациентите (MSSPAT), оценка на обонятелна функция (12-елементен Sniffin' Sticks), 20-елементен синоназален тест за качество на живот (SNOT-20 GAV; немска адаптирана версия), оценка на вирусния товар и безопасност. Тестовите са проведени при визита 1, 2, 3 и 4. За определяне на вирусния товар са използвани назални тампони в произволна подгрупа от пациенти. На всяка визита е направена оценка на нежеланите събития.

Лечението с ELOM-080 е статистически значимо по-добро в сравнение с плацебо на визита 3 ($p=0.016$) и визита 4 ($p=0.014$) при оценка на първична крайна точка MSSINV. В края на лечението броят на пациентите, считани за излекувани ($MSSINV \leq 1$), е значително по-висок в групата, лекувана с ELOM-080, в сравнение с плацебо групата (73.1% спрямо 60.0%; $p=0.006$). Процентът на пациентите без отчетлив ефект от лечението ($MSSINV > 50\%$ от изходното ниво) е значително по-нисък в групата, лекувана с ELOM-080, в сравнение с групата на плацебо – 7/212 (3.3%) спрямо 19/208 (9.1%); $p=0.013$. Броят, необходим за лечение (NNT), за да бъдат излекувани пациентите, е осем ($NNT=7.8$) в полза на ELOM-080.

Ключови думи:

Геломиртол,
ELOM-80, вирусен
синусит, COVID-19,
хроничен бронхит

При разглеждане на индивидуални оценки на симптомите, оценени от изследователя, най-значително е подобрението на постназален грип ($p=0.0037$) в края на лечението (V4).

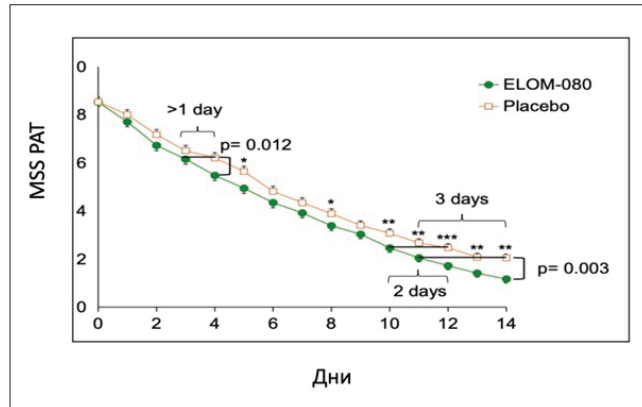
Средният MSSPAT намалява до 1.17 ± 0.2 (ELOM-080) и до 2.05 ± 0.2 (плацебо) при посещение 4 ($p=0.0029$). Сигнификантни разлики са наблюдавани на ден 4 ($p=0.012$), 8 ($p=0.039$) и на дни 10-13 ($p < 0.01$ или < 0.001) и ден 14 ($p=0.003$). Средни резултати на MSSPAT показват, че подобрението на основните симптоми е постигнато около 1 ден по-рано с ELOM-080 в сравнение с плацебо през първата седмица от лечението и до 3 дни по-рано през втората седмица (Фиг. 1)^[4].

Подобряването на SNOT-20 е по-изразено при пациенти с ELOM-080. При 48 пациенти е оценен вирусният товар. Риновируси и аденовируси са най-разпространените вируси, представляващи 75% от положителните за вирус проби на V1 (Фиг. 2). Активното лечение води до намаляване на вирусния товар, докато проби от пациенти, лекувани с плацебо, показват увеличение на вирусния товар ($p=0.043$). И двете лечения се понасят добре^[4].

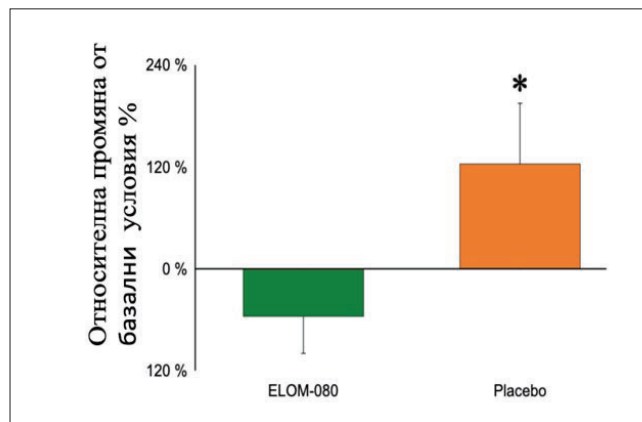
Тези резултати показват, че ELOM-080 значително подобрява тежестта на остър вирусен риносинусит в сравнение с плацебо и се наблюдава ремисия на симптомите 3 дни по-рано.

Геломиртол при COVID-19

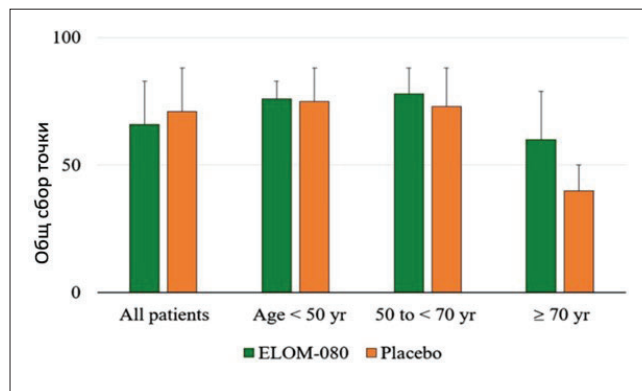
Настоящите резултати от изследвания на известни изследователи потвърждават, че мукоцилиарният клирънс (MCC), механизмът за самопочистване на дихателните пътища, може да бъде нарушен, претоварен или до голяма степен нефункциониращ в ранната фаза на заболяването COVID-19. Един вариант за положително повлияване на хода на заболяването може да бъде поддържането или възстановяването на MCC, за да се противодейства на влошаването или разширяването на инфекцията в респираторния тракт. ELOM-80 подобрява естествената защита и пречистване на организма. Активността на респираторните цилии е значително повишена (секретомоторен ефект), вискозната слуз се разрежда и се стимулира производството на по-течна слуз (мукосекретолитичен ефект). Това позволява секретът, съдържащ полепнали вируси и бактерии, да бъде отстранен по-бързо.



Фигура 1: Оценка на симптомите от пациента MSSPAT за 14^{те} дни на лечение (средна стойност + SEM) от ден 0 до ден 14 ден; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; MSSPAT максимален резултат = 15



Фигура 2: Относителна промяна във вирусния товар на V2 (ден 3±1) в сравнение с V1 (базално) след лечение с ELOM-080 или плацебо, изобразена като медиана (* $p=0.043$)

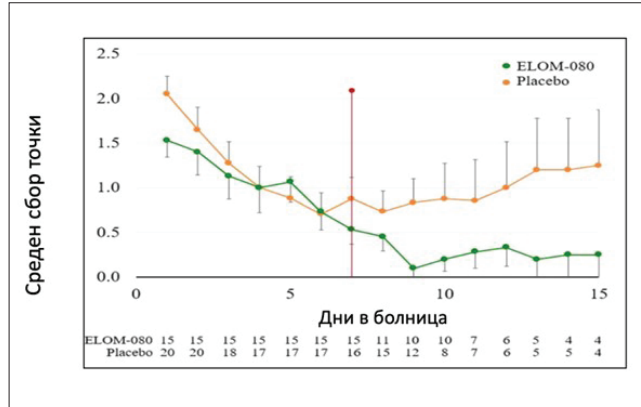


Фигура 3: Общ сбор точки на симптомите за 14 дни (SOSS-14) общо и в подгрупи пациенти въз основа на възрастта, представени като средна стойност и стандартно отклонение (общо $p=0.49$)

Проучването COVARI изследва потенциала на ELOM-080 като допълнителна терапия при хоспитализирани пациенти с COVID-19 остра респираторна недостатъчност (скор на СЗО 5), изискваща допълнителна кислородна терапия. Проучването е проведено в 11 болници в Германия и е одобрено от Федерален институт за лекарства и е одобрено от Федерален институт за лекарства и медицински изделия съответните независими комисии по етика. Пациентите са възрастни, с лабораторно потвърдена SARS-CoV-2 инфекция, които са били с диспнея и/или тахипнея, с нужда от кислород с нисък поток (до

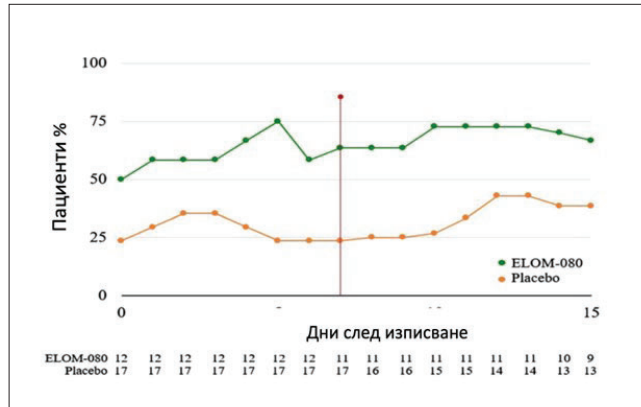
фигура 4:

Пропорция хоспитализирани пациенти с диспнея. Червена линия маркира първата седмица след рандомизирането. Числата под графиката са броят на пациентите за всеки ден от проследяването. Точките показват средните стойности, а линиите показват стандартната грешка на средната стойност ($p=0.0035$ за сравнение ELOM-080 и плацебо групите през втората седмица от хоспитализацията)



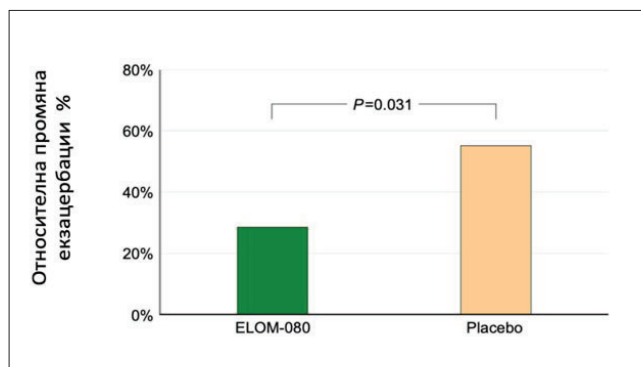
фигура 5:

Пропорция на пациентите, съобщаващи за липса на задух при изкачване на стълби след изписване. Червена линия отбелязва първата седмица след изписването. Числата под графиката са броят на пациентите за всеки ден от проследяването ($p<0.0001$ за сравнение между групите)



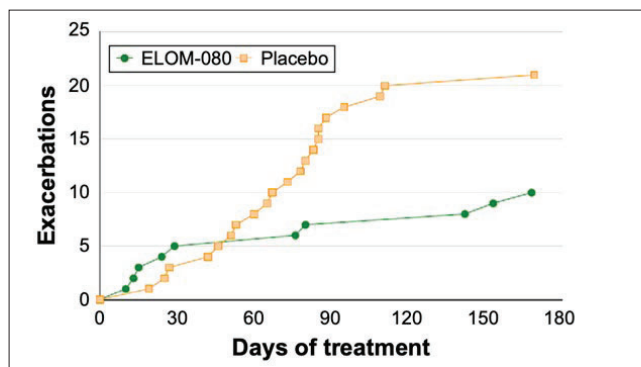
фигура 6:

Сигнификантно намаление на пропорция на пациентите с поне едно обостряне след 6 месеца лечение



фигура 7:

Кумулативен брой екзацербации по време на периода на лечение



5 L/min) през периода януари-юли 2021 г. Субектите са рандомизирани (1:1) на двойно-сляпо лечение с перорално приложен ELOM-080 или съответстващо плацебо за 14 дни. Дозировката на ELOM-080 е 2400 mg/ден (4x2 капсули от 300 mg дневно). Пациентите са проследени в продължение на 29 дни^[5].

Първичната крайна точка е сумата от дневния 7-точков резултат за състоянието (OSS, от 1 – смърт до 7 – изписан) на 2 ден – 15 ден, определена като SOSS-14 (сума от OSS).

Вторичните крайни точки включват промени в респираторния статус по време на хоспитализация (брой дни с хипоксия и използване на допълнителен кислород; ход на типичните симптоми на COVID-19, т.е. задух, кашлица, болки в гърлото и умора) и в домашна среда (диспнея при ходене, изкачване на стълби или говорене). Безопасността и поносимостта са оценени въз основа на появата на нежелани реакции и промени в жизнените функции и лабораторните параметри.

Пациентите са лекувани с ELOM-080 или плацебо като допълнителна терапия за COVID-19.

SOSS-14 не се различава значително между ELOM-080 и плацебо групите (PPS; $p=0.49$). Пациентите на възраст 70 или повече години са имали по-нисък SOSS-14 като цяло. Въпреки това пациентите в тази възрастова група показват числено по-висок SOSS-14, когато са лекувани с ELOM-080 спрямо плацебо (Фиг. 3).

В сравнение с групата на плацебо пациентите, лекувани с ELOM-080, съобщават за намаляване на задуха през втората седмица от хоспитализацията ($p=0.0035$; Фиг. 4), изискват по-малко допълнителен кислород ($p=0.0229$) и намаляване на задуха при изкачване на стълби след изписване ($p<0.0001$, Фиг. 5). Всички други вторични крайни точки не се различават между групите на лечение^[5].

През юли 2023 г. фармацевтичната компания Rohl-Voskamp приключи проучването COVARI-2. За по-малко от четири месеца са включени 120 пациенти с типични симптоми на COVID-19 и изразени остри симптоми на кашлица в двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 2 COVARI-2.

В края на октомври 2023 г. ще бъдат разкрити кодовете на терапията и се очаква да се публикуват резултати.

Геломиртол при ХОББ

Резултатите от рандомизираните проучвания при деца и възрастни с остър бронхит показват, че ELOM-080 води до по-бързо и по-значително подобрение на симптомите в сравнение с плацебо^[6]. При хроничен бронхит се наблюдава клинична ефикасност при лечение на симптоми и предотвратяване на екзацербации^[7,8]. Резултатите от рандомизираните проучвания показват, че ELOM-080 води до сигнификантно намаление на тежестта и честотата на обострянията, редуция на нуждата от антибиотик и скъсяване на продължителността на антибиотичното лечение в сравнение с плацебо при хроничен бронхит.

Малко се знае обаче за потенциалните ефекти на ELOM-080 при пациенти с ХОББ^[9-11]. Проведен е post-hoc анализ на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с паралелни групи 6-месечно лечение с ELOM-080 (3×300 mg) за оценка ефекта върху екзацербацията, спутума, кашлица и общото здравословно състояние при дългосрочно лечение пациенти с ХОББ и анамнеза за екзацербация и хроничен бронхит^[12].

От 260 рандомизирани субекта само 64 пациенти отговарят на критериите за включване. Резултатите от лечението показват, че ELOM-080 намалява сигнификантно пропорцията на пациенти с поне една екзацербация (29% срещу 55%, $p=0.031$) (Фиг. 6).

ELOM-080 намалява кумулативния брой на екзацербации (ELOM-080:10, плацебо:21, $p=0.012$) през зимния сезон (Фиг. 7).

Групата ELOM-080 има само няколко екзацербации в началото на период на изследване, последван от стабилна фаза на плато без екзацербация, докато плацебо групата е непрекъснато засегната от нови обостряния.

Процентът на асимптоматични или леко симптоматични пациенти (храчки/отхрачване и кашлица) е бил постоянно по-висок в групата на ELOM-080 в сравнение с плацебо, със статистически данни със сигнификантни разлики след 2 и 3 месеца лечение (2 месеца: ELOM-080 25%, плацебо 11%, $p<0.005$; 3 месеца: ELOM-080 26%, плацебо 14%, $p<0.05$). Оценката за общото здравословно състояние е по-добра в групата ELOM-080 със статистически сигнификантна разлика след 2 и 3 месеца лечение (2-месечно лечение: $p=0.015$; 3-месечно лечение: $p=0.024$). Резултатите за поносимост са сравними между ELOM-080 и плацебо^[12].

Заклучение

Резултатите от рандомизирани проучвания потвърждават ефикасността и безопасността на ELOM-080 за лечение на остър вирусен риносинусит. При лечение на хоспитализирани пациенти с COVID-19 и остра дихателна недостатъчност, ELOM-080 като допълнителна терапия подобрява респираторния статус по време (по-малко диспнея и по-ниска нужда от допълнителен кислород) и след хоспитализация (по-малко диспнея при усилие). Необходими са допълнителни изследвания, за да се потвърдят благоприятните ефекти на ELOM-080 върху диспнеята при COVID-19 и да се определи ролята му като безопасна и потенциално ефективна допълнителна терапия.

ELOM-080 е ефикасен при пациенти с ХОББ и бронхитен фенотип. Профилактичното му приложение намалява честотата на екзацербациите и подобрява основните симптоми на експекторация и кашлица с благоприятен профил на дългосрочна поносимост. ■

Книгопис:

1. Wittig T. Myrtol standardized a clinical documentation. Ergebnisse Verlag, 2003.
2. Begrow F., Bockenholt C., Ehmen, et al. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther*; 2012 apr; 29 (4): 350-8.
3. Thomsen J, Röschmann-Doose K, Wittig T, Kraft K. Virucidal and virostatic in vitro activity of ELOM-080 against respiratory pathogens. *Phytomed Plus*. 2021;1:100035.
4. Oliver Pfaar, Achim G. Beule, Detmar Jobst, Karin Kraft, et al. Phytomedicine ELOM-080 in Acute Viral Rhinosinusitis: A Randomized, Placebo-Controlled, Blinded Clinical Trial. *Laryngoscope*, 133:1576–1583, 2023.
5. Michael Dreher, Christian Grohe, Niels-Ulrik Hartmann, Stephan Kanzler, et al. Efficacy and Safety of ELOM-080 as Add-On Therapy in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Insufficiency: Exploratory Data from the Prospective Placebo-Controlled COVARI Trial. *Adv Ther* (2022) 39:3011–3018 <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02135-z>.
6. Gillissen A., Wittig T., Ehmen M., et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res*. 2013; 63:19-27.
7. В. Юркова. Ефикасност и толерантност на растителния медикамент ГелоМиртол, съдържащ Стандартизиран Миртол при остър и хроничен бронхит. *Торакална медицина*; 2016; бр.3: 28-37.
8. В. Юркова. Геломиртол редуцира тежестта и честотата на екзацербациите на хроничен бронхит *MEDPOST* 2018 бр. 27:cmp12-20.
9. Poole P.J. & Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
10. Rantzsch U., G. Vacca, R. Duck, A. Gillissen. Anti-inflammatory effects of myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res*. 2009; 14(Suppl. IV): 205-209.
11. Poole P.J. & Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
12. Kai-Michael Beeh, Jutta Beier, Henning Candler, Thomas Wittig. Effect of ELOM-080 on exacerbations and symptoms in COPD patients with a chronic bronchitis phenotype – a post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial *International Journal of COPD* 2016;11 2877–2884.