

Новые возможности мукоактивной терапии

У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

В.М. СВИСТУШКИН, Г.Н. НИКИФОРОВА, А.В. МЕРКУШИНА

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Свистушкин Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7 (499) 248-55-38; e-mail: svvm3@yandex.ru

Никифорова Галина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Меркушина Анастасия Викторовна – ординатор кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: +7(985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Наиболее частой причиной обращения пациентов к врачам первичного звена являются болезни органов дыхания. Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы человека и вид этиотропного агента обуславливают характерные черты патогенеза респираторной патологии. Важное клиническое значение имеет возможность самоочищения дыхательных путей – мукоцилиарный клиренс, но в ходе течения респираторных воспалительных заболеваний эффективность такого очищения значительно страдает в связи с формированием отека и усиленной выработкой более густого, чем предусматривает физиологическая норма, секрета. Практически все заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей сопровождаются нарушениями состава и реологических свойств секрета и затруднениями его эвакуации. Применение мукоактивных препаратов в лечении пациентов с воспалительной патологией дыхательных путей оказывает ощутимые клинический и экономический эффекты, уменьшая продолжительность заболевания, необходимость системной антибиотикотерапии, частоту и тяжесть рецидивов, положительно влияет на количество осложнений и качество жизни. Препарат Эльмуцин® (эрдостеин) производства российского фармацевтического предприятия «Оболенское», представитель секретолитиков и стимуляторов моторной функции дыхательных путей, является перспективным для использования в лечении больных респираторными заболеваниями, сопровождающимися образованием вязкой мокроты, в том числе в условиях неблагоприятной экологической обстановки.

Ключевые слова: воспалительные респираторные заболевания, самоочищение дыхательных путей, мукоактивная терапия, секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей, Эльмуцин® (эрдостеин)

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В. Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта. *Медицинский совет*. 2019; 8: 66-70. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-66-70>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New opportunities for mucioactive therapy

IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF THE RESPIRATORY TRACT

Valery M. SVISTUSHKIN, Galina N. NIKIFOROVA, Anastasiya V. MERKUSHINA

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Svistushkin Valery Mikhailovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

Nikiforova Galina Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair of Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Merkushina Anastasiya Viktorovna – Resident Physician of Chair for Ear, Nose & Throat Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(985) 886-63-67; e-mail: dr.merkushina@bk.ru

The most common cause of patients referring to primary care physicians are respiratory diseases. Anatomical and physiological features of the human respiratory system and the type of etiologic agent determine the characteristic features of the pathogenesis of respiratory pathology. The possibility of self-purification of the respiratory tract is of significant clinical importance - mucociliary clearance, but during the course of respiratory inflammatory diseases, the effectiveness of such purification suffers significantly due to the formation of edema and the increased production of a secretion more dense than the physiological norm provides. Almost all diseases of the upper and lower respiratory tract are accompanied by violations of the composition and rheological properties of the secretion and difficulties in its evacuation. The use of mucocactive drugs in the treatment of patients with inflammatory pathology of the respiratory tract has a tangible economic and clinical effect, reducing the duration of the disease, the need for systemic antibiotic therapy, the frequency and severity of relapses, a positive effect on the number of complications and quality of life. The drug Elmultsin® (erdosteine), produced by the Russian pharmaceutical company «Obolenskoye», is a representative of a group of secretolytics and respiratory motor function stimulants, is promising for use in the treatment of patients with respiratory diseases accompanied by the formation of viscous sputum, including in conditions of adverse environmental conditions.

Keywords: *inflammatory respiratory diseases, self-cleaning of the respiratory tract, mucocactive therapy, secretolytics and stimulants of the motor function of the respiratory tract, Elmultsin® (erdosteine)*

For citing: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V. New opportunities for mucocactive therapy in patients with pathology of the respiratory tract. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 66-70. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-66-70>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Блезни органов дыхания относятся к наиболее распространенным патологическим процессам как среди взрослых, так и в детском возрасте. Они характеризуются полиэтиологичностью, серьезностью клинических проявлений, частым развитием осложнений. В последние годы, в том числе и в связи с ухудшением экологической обстановки, наметилась тенденция к прогрессирующему росту частоты заболеваний верхних и нижних отделов респираторного тракта. Важное клиническое значение имеет возможность самоочищения дыхательных путей – мукоцилиарный клиренс, но в ходе течения респираторных воспалительных заболеваний эффективность такого очищения значительно страдает в связи с формированием отека и усиленной выработкой более густого, чем предусматривает физиологическая норма, секрета. Практически все заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей сопровождаются нарушениями состава и реологических свойств секрета и затруднениями его эвакуации. По клиническому течению патология системы внешнего дыхания, в том числе и воспалительного характера, может быть острой или хронической. В качестве возбудителей заболеваний органов дыхания могут выступать вирусы (риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальные вирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бока-вирусы и др.), бактерии (пневмококк и другие виды стрептококков, гемофильная палочка, стафилококки), атипичная флора (микоплазмы, хламидии, легионеллы), грибы, простейшие. Тяжесть клинического течения патологического процесса определяется выраженностью симптомов общей интоксикации, нарушением дыхательной функции, интенсивностью кашля, а также частым развитием различных осложнений как со стороны респираторной системы, так и других органов и систем. Для более быстрого уменьшения клинических проявлений и предотвращения развития осложнений необходимо назначение адекватной терапии. Особое значение в развитии

и течение заболеваний органов дыхания имеют неблагоприятная экологическая обстановка и курение, в том числе и пассивное [1–5].

Органы дыхания человека представлены дыхательными (воздухоносными) путями и собственно органами дыхания – легкими. Воздухоносные пути, в свою очередь, подразделяются на верхние – полость носа, околоносовые пазухи, глотка и нижние – гортань, трахея, бронхи и легкие. В дыхательных путях происходит очищение, увлажнение, согревание вдыхаемого воздуха, а также восприятие запаха, температурных и механических раздражителей [6]. Внутренняя поверхность дыхательных путей покрыта слизистой оболочкой, представляющей собой многорядный призматический мерцательный эпителий, в состав которого входят реснитчатые, бокаловидные, базальные и промежуточные клетки. Эпителий респираторного тракта человека обладает высокой резистентностью к воздействиям внешней среды, в большинстве случаев она сохраняет свою целостность, несмотря на постоянный контакт с микроорганизмами, пылевыми частицами и токсическими химическими веществами. У здоровых людей такая невосприимчивость слизистой оболочки к поллютантам и патогенам обусловлена наличием эффективного мукоцилиарного клиренса. Составляющими мукоцилиарного клиренса является реснитчатый аппарат мерцательного эпителия дыхательных путей и слизистый секрет на его поверхности. Скоординированное функционирование этих компонентов обеспечивает эффективность работы мукоцилиарного клиренса [7]. Благодаря слаженной деятельности мерцательных ресничек эпителиальных клеток возможно выведение секрета. Такой механизм определяет достаточно высокую скорость продвижения слизи – в среднем 4–10 мм/мин. Структура слизистого секрета представлена жидким компонентом (вода, ионы и растворимые медиаторы), клетками воспаления и муцином. Муцины или мукопротеины – семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содер-

жащих кислые полисахариды. Гликопротеины связаны между собой дисульфидными и водородными связями. Скопление слизи внутри просвета дыхательных путей может являться результатом повышенной продукции муцина, уменьшением уровня мукоцилиарного клиренса и/или снижением деградации муцина на поверхности эпителия. Секрет может полностью перекрыть просвет дыхательных путей, что приводит к нарушению вентилиционно-перфузионных взаимоотношений в организме. Значительное скопление густой слизи является клинической особенностью тяжелых респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, хронический риносинусит, муковисцидоз и др. [8, 9]. В состав секрета респираторного тракта в норме входит защитный белок легких – альфа1-антитрипсин. Альфа1-антитрипсин является представителем семейства сериновых протеаз, синтезируется в основном в печени и в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках, тонкой кишке. Альфа1-антитрипсин – гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Этот белок нейтрализует различные группы протеаз (эластазу, коллагеназу, трипсин и др.) в реакциях неспецифической защиты организма. Известно, что в развитии патологии дыхательной системы ведущая роль принадлежит нарушению протеазно-антипротеазного равновесия. Повреждающие агенты – микроорганизмы, аллергены, поллютанты – инициируют неспецифическую реакцию гранулоцитов в легочной ткани с выбросом протеаз из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Лейкоцитарная эластаза нейтрофилов создает так называемый кратковременный взрыв протеолитической активности до момента активизации антипротеаз (перичеселлюлярных ингибиторов), что приводит к разрушению собственной легочной ткани, прежде всего, эластичных волокон. Деструкция эластических волокон обуславливает замещение нормальной ткани легких соединительной, что снижает ее эластичность, и со временем формируется хроническое повреждение ткани легких и эмфизема. К поллютантам, которые стимулируют выброс протеаз в легкие, прежде всего относятся компоненты табачного дыма [10].

Кроме комплекса неспецифических защитных приспособлений, в процессе эволюционного развития сформировались механизмы специфического иммунитета, обладающие значительно более выраженной направленностью предохранительного действия и являющегося составной частью местного иммунитета, обеспечивающего предохранение покровов верхних и нижних отделов дыхательных путей, непосредственно соприкасающихся с внешней средой. Иммунный статус слизистой оболочки регулируется сложным путем через развитие и дифференцировку В-клеток. Вероятно, первичный иммунный ответ происходит в связанной со слизистой оболочкой лимфоэпителиальной ткани, которая включает и лимфоидную ткань глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, где В-клетки, регулируемые Т-клетками, взаимодействуют с антигенами. Слизистая оболочка дыхательных путей содержит две различные популяции В-клеток: продуци-

рующие IgA-клетки ответственны за местный секреторный иммунитет, IgG – вовлечены в иммунную элиминацию. Доказано также, что степень защиты респираторного тракта от локальных вирусных инфекций прямо коррелирует с уровнем специфических секреторных IgA, а не с уровнем антител сыворотки крови. IgA инактивирует вирусы, тем самым обеспечивает противовирусное действие [11]. Таким образом, дыхательная система обладает комплексом защитных факторов, в котором гармонично сочетаются и дополняют друг друга механизмы естественной устойчивости и местного иммунитета.

Направления фармакотерапии больных воспалительными процессами респираторного тракта должны быть комплексными, включая в том числе и увлажнение слизистой оболочки, фибрино- и муколизис, стимуляцию откашливания [8]. Для облегчения очистки дыхательных путей принято назначать мукоактивные лекарственные средства, предназначенные для улучшения отхождения слизистого отделяемого. К мукоактивным средствам относятся муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы и отхаркивающие препараты. Среди муколитиков различают средства прямого и непрямого действия. Активными муколитическими средствами является группа препаратов, оказывающих прямое воздействие на слизь в просвете дыхательных путей путем уменьшения ее вязкости в результате химического разрушения молекул гликопротеинов посредством их деполимеризации [12].

Одним из таких препаратов является эрдостеин (Эльмуцин® производства АО «ФП «Оболenskoe»). Препарат активируется под действием печеночных ферментов, образуя при этом как минимум три активных метаболита, главную роль из которых играет N-тиоди-гликолилгомоцистеин [13]. Эрдостеин обладает муколитическим, антиоксидантным, противовоспалительным, антиадгезивным и мукорегуляторным действием [14]. Тиоловые группы его метаболита разрывают дисульфидные и водородные связи, которые связывают волокна гликопротеинов, что приводит к уменьшению эластичности и вязкости слизистого секрета. Эльмуцин® усиливает и ускоряет освобождение дыхательных путей от патологического секрета, улучшает секреторную функцию эпителия и увеличивает эффективность мукоцилиарного клиренса в верхних и нижних отделах дыхательных путей [15]. Антиоксидантное действие препарата, как прямое, так и не прямое, обусловлено наличием в его молекуле сульфгидрильных групп. Прямой антиоксидантный эффект заключается в снижении продукции активных форм кислорода, таких как гипохлорная кислота, гидроген пероксид, супероксид анион и пероксинитрит [16]. Непрямой эффект подразумевает предотвращение тканевого повреждения и повышение активности альфа1-антитрипсина в легких, в связи с чем эрдостеин защищает дыхательные пути от повреждающего действия поллютантов, в том числе табачного дыма, поэтому Эльмуцин® является препаратом для лечения патологии дыхательных путей с образованием вязкой мокроты, в том числе и «кашля курильщика» [17, 18]. Немаловажную роль играет не прямой антиоксидантный эффект препарата, связан-

ный с повышением уровня глутатиона в печени в связи с широко распространенным приемом парацетамола при респираторных инфекциях. Повышение уровня глутатиона препятствует развитию печеночной недостаточности при абсолютной или относительной передозировке парацетамола. Для достижения как прямого, так и непрямого антиоксидантного эффекта достаточно средних терапевтических доз эрдостеина. Наличие выраженного антиоксидантного эффекта препарата Эльмуцин® позволяет рекомендовать его пациентам с хроническим бронхитом, ХОБЛ, бронхиальной астмой, бронхоэктатической болезнью, в том числе и курильщикам, то есть больным с затяжным и тяжелым характером патологического процесса. Особенно это актуально для человека, подверженного длительным контактам с вредными факторами внешней среды, – пылью, промышленными и автомобильными выбросами и другими поллютантами, так как Эльмуцин® способствует защите легочной ткани от различных повреждающих агентов. Противовоспалительное действие эрдостеина заключается в снижении уровня маркеров воспаления (альбумина, IgG, дезоксирибонуклеиновой кислоты) и повышении уровня противовоспалительных медиаторов – IgA, лактоферрина, лизоцима [19]. Содержащиеся в составе препарата тиоловые группы способствуют разрушению белка в микрофимбриях бактерий, тем самым нарушая адгезию патогенных микроорганизмов к клеткам слизистой оболочки дыхательных

путей, то есть обуславливают антиадгезивное действие эрдостеина [13, 20]. Наряду с этим, наблюдается синергизм при сочетании эрдостеина с антибиотиками (амоксциллин, ципрофлоксацин), увеличивая концентрацию антибиотика в слизистом секрете, не влияя на его количество в сыворотке крови. Кроме муколитического действия, эрдостеин обладает и мукорегуляторным эффектом, заключающимся в усилении моторной функции эпителия дыхательных путей. Эффективная деятельность мукоцилиарного клиренса регулируется прямым влиянием на реснитчатый эпителий дыхательных путей – мукокинетическое действие [20, 21]. Эльмуцин® быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и метаболизируется в печени и выводится в виде неорганических сульфатов через почки и кишечник, прием пищи не влияет на его фармакокинетические параметры [7]. Клинические эффекты (снижение частоты и выраженности кашля, положительная динамика аускультативных данных) наблюдаются уже к окончанию первых суток после начала приема препарата, что было продемонстрировано в исследовании эффективности эрдостеина в лечении детей с респираторной патологией [22].

Эффективность эрдостеина в комплексной терапии обострений ХОБЛ продемонстрирована в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Так, по результатам международного мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

УЛУЧШЕННАЯ ФОРМУЛА

- **УМЕНЬШАЕТ ВЯЗКОСТЬ МОКРОТЫ***
- **ОБЛЕГЧАЕТ ВЫВЕДЕНИЕ МОКРОТЫ***
- **ЗАЩИЩАЕТ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ***
- **АКТИВИРУЕТ ЗАЩИТНЫЙ БЕЛОК ЛЕГКИХ***

* Инструкция по медицинскому применению препарата Эльмуцин. ЛП-003628-110418. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонт? Лечащий врач. 2018;10:22-27. Cazzola M., et al. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2010; 23(2):135-44.

контролируемого исследования в параллельных группах у пациентов с инфекционным обострением ХОБЛ был отмечен синергизм эрдостеина с амоксициллином. Другое контролируемое рандомизированное исследование EQUALIFE подтвердило эффективность эрдостеина при лечении больных ХОБЛ – количество обострений уменьшилось на 32%, госпитализаций – на 44%, а объем форсированного выдоха у наблюдаемых пациентов за первую секунду вырос на 14%. Та же группа исследователей в 2015 году показала, что использование эрдостеина в схеме лечения пациентов с ХОБЛ уменьшает время до повторного обострения [23–26]. Метаанализ результатов 10 исследований с участием 1278 пациентов продемонстрировал способность эрдостеина улучшать состояние пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ, снижать риск развития обострений данных патологических процессов, приводить к удлинению времени до первого обострения, сократить продолжительность обострения и риск госпитализации больных с ХОБЛ [27].

Таким образом, новое современное лекарственное средство Эльмуцин (эрдостеин) влияет на многие звенья патогенеза большинства воспалительных заболеваний респираторной системы. Отличительной характеристикой препарата является потенцирование им действия антибиотиков при совместном применении. Эрдостеин вызывает ранний и стойкий регресс респираторных симптомов и снижение частоты осложнений у пациентов в группе риска (пожилые, иммунокомпрометированные, активные и пассивные курильщики).

Эльмуцин® рекомендован при различных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Препарат имеет ОТС-статус (англ. OTC-drugs – over the counter drugs), то есть доступен в качестве безрецептурного препарата. Использование препарата Эльмуцин® в лечении больных респираторной патологией является патогенетически оправданным и позволяет оптимизировать терапевтический процесс.



Поступила/Received 18.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клиническая лабораторная аналитика в пяти томах. Под общ. ред. Меньшикова В.В. 2003. Т. 4:138 – 206. [Clinical laboratory analytics in five volumes. Under the general editorship of Mentshikova V.V. 2003. Vol.4:138 – 206.] (In Russ).
2. Извин А.И., Катаева Л.Б. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и патологии. Вестник оториноларингологии. 2009;2:65–68. [Izvin A.I., Kataeva L.B. The microbial landscape of the upper respiratory tract mucosa in health and in disease. Vestnik Otorinolaringologii. 2009;2:65–68.] (In Russ).
3. Вестник инфектологии и паразитологии. News of Infectology and Parasitology. 2014. www.infectology.spb.ru. [Bulletin of infectology and parasitology. News of Infectology and Parasitology. 2014. www.infectology.spb.ru.] (In Russ).
4. Ansari F., Erntell M., Goossens H., Davey P. The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point – prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospital in 2006. Clin infect dis. 2009. Nov 15;49(10):1496–1504.
5. Yuan S.F., Lui Z.H., Huang R.P., Yin H. Dang Z. Levels of six antibiotics used in China estimated by means of wastewater-based epidemiology. Water Sci Technol. 2016;73(4):769–775. doi: 10/2166 wst/ 2015 /526/.
6. Федюкович Н.И. Анатомия и физиология человека. Ростов-на-Дону: Феникс. 2003. 357 с. [Fedyukovich N.I. Human anatomy and physiology. Rostov-on-Don: Phoenix. 2003. 357 p.] (In Russ).
7. Амелина Е.Л. и др. Мукоактивная терапия. Под редакцией Чучалина А.Г., Белевского А.С. М.: Атмосфера. 2006. 128 с. [Amelina E.L., et al. Mucoactive therapy. Under the editorship of Chuchalin A.G., Belevsky A.S. M.: Atmosphere. 2006. 128 p.] (In Russ).
8. Шартанова Н.В. Муколитики в клинической практике. Consilium Medicum. 2009;11:93–95. [Shartanova N.V. Mucolytics in clinical practice. Consilium Medicum. 2009;11:93–95.] (In Russ).
9. Авдеев С.Н. Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2014;2:100–108. [Avdeev S.N. Prospects for the use of modern mucoactive drugs in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologia. 2014;2:100–108.] (In Russ).
10. Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N. et al. Passive smoking and lung function in (1) antitypsin heterozygote schoolchildren. Thorax. 2003;58:237–241.
11. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 736 с. [Kharkevich D.A. Pharmacology: Textbook. 9th ed. M.: GEOTAR-Media. 2006. 736 p.] (In Russ).
12. Клячкина И.Л. Мукоактивные препараты в лечении острого кашля. Эффективная фармакотерапия. 2015;29:24–31. [Klyachkina I.L. Mucoactive drugs in the treatment of acute cough. Effektivnaya Farmakoterapiya. 2015;29:24–31.] (In Russ).
13. Официальная Инструкция по медицинскому применению препарата Эльмуцин®. [Patient Information Leaflet for Elmuцин®.] (In Russ).
14. Busin S., Clerici R., Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. Med. Praxis. 1991;12:197–205.
15. Balsamo R., Lanata L., Egan C.G. Mucoactive drugs. Eur. Respir. Rev. 2010;19(116):127–133.
16. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. Arzneimittelforschung. 2000;50(8):739–746.
17. Hayashi K., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. J. Pharm. Pharmacol. 2000;52(11):1441–1446.
18. Vagliasindi M., Fregnan G.B. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989;27(5):238–241.
19. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M. et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. Lung. 1990;168(5):285–293.
20. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. Chemotherapy. 2001;47(3):208–214.
21. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. J. Clin. Res. 2001;4:35–39.
22. Balli F., Bergamini B., Calistru P. et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. Int. J. Clin. Pharm. Ther. 2007;45(1):16–22.
23. Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion. Rev. Mal. Respir. 1999;16(4):521–528.
24. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1995;33(11):612–618.
25. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of longterm treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. Drugs Exp. Clin. Res. 2004;30(4):143–152.
26. Moretti M., Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. Published 28 October 2015. Volume 2015;10(1):2319–2325.
27. Cazzola M., et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Feb;48:185–194.