

# Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы)

С.Ю. Чикина, ORCID: 0000-0002-5536-9388, e-mail: svch@list.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

## Резюме

Данная статья представляет собой обзор опубликованных исследований по клиническому применению тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА) в терапии острых и хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Выполнен поиск литературы в базах данных Medline и eLibrary. Особое место, которое препарат занимает в клинической практике, обусловлено специфическими свойствами его компонентов – муколитика N-ацетилцистеина (НАС) и антибиотика тиамфеникола. Помимо обычных муколитических эффектов НАС обладает антиоксидантными свойствами, что расширяет спектр его клинической эффективности. Антибиотик тиамфеникол обладает антимикробной активностью в отношении стафилококков, стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов. ТГА может использоваться парентерально и ингаляционно. Ингаляционный путь введения лекарственных средств является предпочтительным при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний, поскольку позволяет создать более высокую концентрацию препарата в дыхательных путях, связан со значительно меньшим системным воздействием и реже сопровождается развитием побочных эффектов. В обзоре рассматриваются результаты применения ТГА при лечении как острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (риносинусит, отит, фарингит, тонзиллит), так и бронхолегочных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы). Показано, что препарат является достаточно эффективным у большинства больных и его эффективность иногда превосходит таковую для стандартных пероральных антибиотиков. ТГА также позволяет эффективно бороться с биопленками, которые обладают высокой антибактериальной резистентностью.

Таким образом, опубликованные данные позволяют говорить о высокой антибактериальной эффективности ТГА при острых и хронических инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, включая случаи с формированием биопленок.

**Ключевые слова:** тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, ингаляции, биопленки, хроническая обструктивная болезнь легких, риносинусит

**Для цитирования:** Чикина С.Ю. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – место в терапии респираторных заболеваний (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(17):109–112. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-109-112.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review)

Svetlana Yu. Chikina, ORCID: 0000-0002-5536-9388, e-mail: svch@list.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

This article is a review of published studies on the clinical application of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) in the treatment of acute and chronic upper and lower respiratory tract diseases. Search for literature in Medline and eLibrary databases was performed. The special place that the drug holds in clinical practice, due to the specific properties of its components - mucolytic N-acetylcysteine (NAC) and antibiotic thiamphenicol. In addition to the usual mucolytic effects, NAC has antioxidant properties, which extends the range of its clinical effectiveness. The antibiotic thiamphenicol has antimicrobial activity against staphylococci, streptococci and gram-negative microorganisms. TGA can be administered by parenteral and inhalation routes. Inhalation route of drug injection is preferable in the treatment of acute and chronic bronchopulmonary diseases, because it allows to create a higher concentration of the drug in the respiratory tract, is associated with much less systemic effects and less often accompanied by the development of side effects. The results of TGA application in the treatment of both acute and chronic upper respiratory diseases (rhinosinusitis, otitis, pharyngotonsillitis) and bronchopulmonary diseases (chronic obstructive pulmonary disease, bronchoectasis) are considered in this review. It has been shown that the drug is quite effective in most patients and its effectiveness sometimes exceeds that of standard oral antibiotics. TGA also allows you to effectively combat biofilms, which have high antibacterial resistance.

Thus, the published data allow us to speak about the high antibacterial effectiveness of TGA in acute and chronic infectious diseases of the upper and lower respiratory tract, including cases with the formation of biofilms.

**Key words:** thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, inhalation, biofilms, chronic obstructive pulmonary disease, rhinosinusitis

**For citation:** Chikina S.Yu. A role of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for therapy of respiratory diseases (a review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):109–112. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-109-112.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционный путь введения лекарственных средств является предпочтительным при лечении острых и хронических бронхолегочных заболеваний, поскольку позволяет создать более высокую концентрацию препарата в дыхательных путях, связан со значительно меньшим системным воздействием и реже сопровождается развитием побочных эффектов по сравнению с пероральным и парентеральным путями введения [1, 2]. Кроме ингаляционных кортикостероидов, антихолинергических препаратов и бета-2-агонистов, в пульмонологии широко распространены ингаляционные антибиотики, в первую очередь при лечении бронхоэктазов [3, 4]. В терапии острых и обострений хронических бронхолегочных заболеваний также широко используются ингаляционные муколитики амброксол и N-ацетилцистеин (НАС). Отличительной особенностью НАС является возможность использования фиксированной комбинации препарата с антибиотиком тиамфениколом (тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), рег. №: П N012977/01 от 10.06.2008).

**Целью** данного обзора литературы является обсуждение возможностей использования ТГА в клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск литературы в базах данных Medline и eLibrary по 2 сентября 2020 г. по ключевым словам «тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат», «thiamphenicol glycinate acetylcysteinate». Для написания обзора отбирали полнотекстовые статьи на русском или английском языке, содержащие результаты клинических либо экспериментальных исследований с участием больных с острыми или хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Повторный поиск осуществлялся по ссылкам, представленным в первоначально отобранных статьях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические эффекты ТГА обусловлены специфическими свойствами его компонентов.

**НАС.** Помимо обычных муколитических эффектов при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей НАС обладает рядом других свойств, не типичных для большинства муколитиков. Так, благодаря антиоксидантным свойствам он может применяться при длительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с частыми обострениями [5, 6], для профилактики контраст-индуцированной нефропатии [7]. В разных странах мира неоднократно предпринимались попытки применять НАС в лечении идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) [8, 9].

Суммарный анализ результатов 21 клинического исследования с участием в общей сложности 1354 больных ИЛФ показал, что препарат, как пероральный, так и ингаляционный, достоверно замедляет скорость снижения

форсированной жизненной емкости легких и диффузионной способности легких и улучшал переносимость физической нагрузки больными в тесте с 6-минутной ходьбой [10]. В недавно опубликованном систематическом обзоре V.J. Tarrant et al. показали, что ингаляционный НАС может улучшить оксигенацию в послеоперационном периоде у больных, перенесших хирургические вмешательства на грудной или брюшной полости, хотя для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, эти эффекты не доказаны [11].

Нельзя не отметить, что антиоксидантные свойства НАС позволяют применять его в борьбе с биопленками, которые могут формироваться в дыхательных путях больных муковисцидозом и немукковисцидозными бронхоэктазами, ХОБЛ и другими вариантами хронического бронхита. Биопленки представляют собой гетерогенные скопления колоний микроорганизмов на гладких поверхностях, покрытые капсулой из полисахаридов, белка и ДНК. С формированием биопленок связано 80% антибиотикорезистентных госпитальных инфекций *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и др. [12, 13]. В исследованиях *in vitro* НАС уменьшал адгезию микроорганизмов к поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей и в сочетании с антибиотиком более эффективно подавлял образование биопленок, чем тот же антибиотик без добавления НАС [14, 15].

**ТГА.** Второй компонент ТГА, тиамфеникол, относится к группе амфениколов и обладает антимикробной активностью в отношении стафилококков, стрептококков (включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*), *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* и ряда грамотрицательных микроорганизмов. Активность тиамфеникола *in vitro* против *Haemophilus influenzae* и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* превышает активность амоксициллина и эритромицина [16]. Тиамфеникол также воздействует на бактериальные штаммы, продуцирующие бета-лактамазы и устойчивые к действию бета-лактамов антибиотиков [16], и на *Chlamydia pneumoniae*, для которой свойственна длительная персистенция в эпителии дыхательных путей с нередкими случаями неэффективности повторных курсов антибактериальной терапии [17, 18].

**Клиническое применение ТГА.** ТГА расширяет терапевтические возможности при ведении больных с острыми инфекциями верхних и нижних дыхательных путей и с инфекционными обострениями хронических респираторных заболеваний.

При ХОБЛ инфекция является наиболее частой причиной развития обострения, поэтому антибиотики – важный компонент терапии этого состояния [5, 19]. В то же время обострения нередко сопровождаются ухудшением мукоцилиарного клиренса, повышением вязкости мокроты и затруднением ее откашливания [5, 20], что создает необходимость добавления муколитиков к терапии [21]. Таким образом, ТГА в этой ситуации позволяет решить обе проблемы одновременно, причем с минимизацией риска системных побочных эффектов. ТГА может применяться парентерально или ингаляционно.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 180 больных острым бронхитом, трахеобронхитом или с обострением хронического бронхита изучали эффективность ингаляционного ТГА. Препарат назначался в дозе 500 мг/сут, разделенной на 2 приема, в течение 8 дней [22]. При балльной оценке респираторных симптомов частота и выраженность кашля и трудности в откашливании мокроты достоверно уменьшились у 82% больных по сравнению с 65% в контрольной группе уже через 6 дней лечения ( $p < 0,001$ ). Врачи дали наивысшую оценку эффективности лечения в 37% случаев. Отмечена хорошая переносимость ингаляций.

В российском открытом проспективном исследовании С.И. Овчаренко и В.А. Капустиной ТГА назначался 25 больным с обострением бронхоэктазов или бронхитического фенотипа ХОБЛ, среди которых были больные со стойкой антибактериальной резистентностью респираторных возбудителей к большинству антибиотиков. ТГА назначался ингаляционно по 250 мг 2 р/сут в течение 6 дней. Помимо достоверного улучшения клинических симптомов, оцененных в баллах (вязкость, гнойный характер и объем мокроты, трудности откашливания, выраженность кашля и одышки), по завершении курса лечения в 14 случаях по результатам бактериологического исследования мокроты достигнута элиминация *S. pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, а у двух больных – элиминация *Pseudomonas aeruginosa*. Побочные эффекты лечения отсутствовали [23].

Не менее важное значение борьба с инфекцией имеет и при хронических рецидивирующих заболеваниях верхних дыхательных путей.

В крупном исследовании с участием 398 больных в возрасте от 18 до 75 лет с рецидивирующими инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей (риносинусит, фаринготонзиллит, острый средний отит) авторы сравнивали эффективность ингаляционного ТГА и традиционных пероральных антибиотиков [24]. ТГА, как и в предыдущем исследовании, назначался в суточной дозе 500 мг (по ½ флакона 2 р/сут) в течение 10 дней. В группах сравнения больные лечились пероральными амоксициллином/клавуланатом, цефиксимом, цефаклором, кларитромицином, левофлоксацином, моксифлоксацином или телитромицином по стандартным схемам. Среди возбудителей инфекций были выделены *Streptococcus pyogenes* (до 75% больных с фаринготонзиллитом), *S. pneumoniae* (до 50% больных с отитом), *H. influenzae* (до 35% больных с риносинуситом) и *Moraxella catarrhalis* (до 20%

больных с риносинуситом). В результате лечения ТГА симптомы заболевания исчезли у 88% больных с фаринготонзиллитом, у 91,7% больных с отитом и у 87% больных с риносинуситом. Терапия пероральными антибиотиками привела к исчезновению симптомов у значительно меньшего процента больных, хотя разница не достигла статистической значимости.

В 2006 г. А. Macchi et al. опубликовали результаты комбинированного (внутримышечного и ингаляционного) использования ТГА у 102 больных с обострениями хронических заболеваний верхних дыхательных путей (риносинусит ( $n = 65$ ), фаринготонзиллит ( $n = 27$ ), аденоидит ( $n = 10$ )). В первый день ТГА вводился внутримышечно в дозе 5 мл 2 р/сут, затем со 2-го по 10-й день лечения – ингаляционно 2 р/сут. После завершения лечения пациентов наблюдали в течение 180 дней. Полное исчезновение симптомов к концу лечения наблюдалось у 84,6%, 88,9% и 100% больных соответственно. Лечение признано неэффективным у 7,7% больных риносинуситом и 11,1% больных фаринготонзиллитом [25].

Доказательства эффективности ТГА представлены в систематическом обзоре опубликованных исследований, посвященных эффективности антимикробной терапии инфекций верхних дыхательных путей и уха с образованием биопленок, выполненном А. Smith et al. Авторы подтвердили эффективность ТГА при лечении хронического риносинусита как в клиническом аспекте, так и при воздействии на биопленки [26].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, опубликованные данные позволяют говорить о хороших антибактериальных качествах ТГА как при острых, так и при хронических инфекционных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, включая случаи с формированием бактериальных биопленок, резистентных к традиционной антибактериальной терапии. Ингаляционный способ введения позволяет доставить лекарственное средство непосредственно в целевую анатомическую область и создать там высокую концентрацию препарата, избегая влияния на желудочно-кишечный тракт. Присутствие НАС облегчает контакт антибиотика с бактериальными колониями в биопленках.



Поступила / Received 15.08.2020  
Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2020  
Принята в печать / Accepted 11.09.2020

## Список литературы / References

- Barnes PJ. Glucocorticoids. In: Bergmann K.-C., Ring J. (eds.). *History of Allergy. Chem Immunol Allergy*. Basel: Karger; 2014. Vol. 100, pp. 311–316. doi: 10.1159/000359984.
- Maselli DJ., Keyt H., Restrepo M.I. Inhaled Antibiotic Therapy in Chronic Respiratory Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1062. doi: 10.3390/ijms18051062.
- Tay G.T., Reid D.W., Bell S.C. Inhaled antibiotics in Cystic Fibrosis (CF) and non-CF bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):267–286. doi: 10.1055/s-0035-1547346.
- Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Современные подходы к консервативной терапии взрослых пациентов с бронхоэктазами. *Пульмонология*. 2019;29(1):71–86. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86.
- Chikina S.Yu., Avdeev S.N. Current approaches to pharmacological treatment of adult patients with bronchiectasis. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2019;29(1):71–86. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-71-86.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease*

- (2020 Report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf).
6. Poole Ph., Chong J., Cates Ch.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;29(7):CD001287. doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
  7. Liu R., Nair D., Ix J., Moore D.H., Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2005;20(2):193–200. doi: 10.1111/j.1525-1497.2005.30323.x.
  8. Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K., Hashimoto K., Ohnishi H., Tada K. et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2005;10(4):449–455. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00725.x.
  9. Homma S., Azuma A., Taniguchi H., Ogura T., Mochiduki Y., Sugiyama Y. et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012;17(3):467–477. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x.
  10. Fen F., Zhang J., Wang Z., Wu Q., Zhou X. Efficacy and safety of N-acetylcysteine therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: An updated systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2019;18(1):802–816. doi: 10.3892/etm.2019.7579.
  11. Tarrant B.J., Maitre C.L., Romero L., Stewart R., Button B.M., Thompson B.R., Holland A.E. Mucoactive agents for adults with acute lung conditions: A systematic review. *Heart Lung.* 2019;48(2):141–147. doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.09.010.
  12. Kumar A., Alam A., Rani M., Ehtesham N.Z., Hasnain S.E. Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens. *Int J Med Microbiol.* 2017;307(8):481–489. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.09.016.
  13. Del Pozo J.L. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):51–65. doi: 10.1080/14787210.2018.1417036.
  14. Blasi F., Page C., Rossolini G.M., Pallicchi L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190–197. doi: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
  15. Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol.* 2010;10:140. doi: 10.1186/1471-2180-10-140.
  16. Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
  17. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against *Chlamydia pneumoniae*. *Arzneimittelforschung.* 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
  18. Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 3):12–24. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01393.x.
  19. Ko F.W., Chan K.P., Hui D.S., Goddard J.R., Shaw J.G., Reid D.W., Yang I.A. Acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016;21(7):1152–1165. doi: 10.1111/resp.12780.
  20. Bhowmik A., Chahal K., Austin G., Chakravorty I. Improving mucociliary clearance in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2009;103(4):496–502. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.014.
  21. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Hanania N.A., Matera M.G. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017;14(5):552–563. doi: 10.1080/15412555.2017.1347918.
  22. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J Chemother.* 2002;14(3): 279–284. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
  23. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина.* 2013;5:102–105. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glicinata-acetilcisteinata-v-lechenii-xronicheskix-zabolevanij-organov-dyxaniya>.  
Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Efficacy and safety of nebulised thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for treatment of chronic respiratory disease. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2013;(5):102–105. (In Russ.) Available at: <http://pmarchive.ru/effektivnost-i-bezopasnost-nebulizirovaannogo-tiamfenikola-glicinata-acetilcisteinata-v-lechenii-xronicheskix-zabolevanij-organov-dyxaniya>.
  24. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(3):607–617. doi: 10.1177/059463200702000319.
  25. Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J Chemother.* 2006;18(5):507–513. doi: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
  26. Smith A., Buchinsky F.J., Post J.C. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144(3):338–347. doi: 10.1177/0194599810391620.

### Информация об авторе:

**Чикина Светлана Юрьевна**, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svch@list.ru

### Information about the author:

**Svetlana Yu. Chikina**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, 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); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: svch@list.ru