

Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора

Н.Б. Лазарева^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6528-1585, natalia.lazareva@gmail.com

М.Л. Максимов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, 68921@list.ru

И.В. Кукус⁴, ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, корп. 1

Резюме

Респираторные заболевания остаются распространенной группой заболеваний в практике терапевтов и пульмонологов. В настоящее время существуют различные протоколы лечения пациентов с респираторными заболеваниями, где одной из фармакологических групп являются муколитические препараты. Они влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой. В статье рассматриваются возможности терапии нескольких респираторных заболеваний с помощью муколитической терапии, приведена сравнительная характеристика препаратов данной фармакологической группы. Подробно рассмотрены клинико-фармакологические эффекты эрдостеина: муколитический, антиоксидантный, противовоспалительный, иммуномодулирующий. Данные свойства лекарственного средства крайне важны в условиях клинической практики, т. к., помимо самих муколитических свойств, у пациента возникает множество неблагоприятных процессов из-за воспаления. Все это связано с дополнительными повреждающими факторами в отношении тканей, а также может свидетельствовать о повышенном риске развития осложнений. Таким образом, представлено многоцелевое воздействие муколитика эрдостеина при различных заболеваниях респираторного тракта. Помимо острых респираторных вирусных заболеваний, подробно рассматривается клинический опыт применения эрдостеина при хронической обструктивной болезни легких. Важнейшим показателем оценки эффективности применяемых при данном заболевании препаратов является сокращение количества обострений в год и тяжести течения обострения. Выводы, которые приведены по результатам ряда исследований, определяют значимые преимущества в использовании эрдостеина в качестве муколитической терапии.

Ключевые слова: муколитики, эрдостеин, воспалительные заболевания дыхательных путей, ХОБЛ, ОРВИ, воспаление

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Максимов М.Л., Кукус И.В. Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора. *Медицинский совет.* 2021;(12):181–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice

Natalia B. Lazareva^{1✉}, ORCID: 0000-0001-6528-1585, natalia.lazareva@gmail.com

Maxim L. Maximov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-8979-8084, 68921@list.ru

Ilya V. Kukes⁴, ORCID: 0000-0003-1449-8711, ilyakukes@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia

Abstract

Respiratory diseases remain a common group of diseases in the practice of general physicians and pulmonologists. Currently, there are various treatment protocols for patients with respiratory diseases, where one of the pharmacological groups is mucolytic drugs. They affect the physical and chemical properties of sputum by splitting complex mucins, which leads to its liquefaction. Indications for use of drugs of this group are clinical conditions, in which there is a cough with thick, viscous, difficult to detach sputum. The article discusses the possibility of treating several respiratory diseases with mucolytic therapy, provides a comparative characteristic of drugs of this pharmacological group. The clinical and pharmacological effects of erdosteine are discussed in detail: mucolytic, antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory. These properties of the drug are extremely important in clinical practice conditions, because in addition to the mucolytic properties themselves, the patient has many adverse processes due to inflammation. All this is associated with additional damaging factors regarding the tissues and may also indicate an increased risk of complications. Thus, the multipurpose effects of the mucolytic erdosteine in various respiratory tract diseases are presented. In addition to acute respiratory viral diseases, the clinical experience of using erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease is discussed in detail. The most important indicator to assess the effectiveness of drugs used in this disease is the reduction in the number of exacerbations per year and the severity of the course of the exacerbation. The conclusions, which are given according to the results of a number of studies, determine significant advantages in the use of erdosteine as mucolytic therapy.

Keywords: mucolytics, erdosteine, inflammatory airway diseases, COPD, ARI, inflammation

For citation: Lazareva N.B., Maximov M.L., Kukes I.V. Rational mucolytic therapy in respiratory diseases: clinical interpretation of pharmacological properties for informed choice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):181–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.

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

ВВЕДЕНИЕ

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характера кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости. При острых респираторных заболеваниях развивается секреторная гиперреактивность, сопровождающаяся повышенным образованием густого вязкого секрета, а нарушения мукоцилиарного клиренса приводят к ухудшению экспекторации секрета и способствуют чрезмерному его скоплению в дыхательных путях. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения. Эти факторы, в свою очередь, вызывают кашель и ощутимый дискомфорт у пациента. Следовательно, существует потребность в фармакотерапии, направленной на улучшение мукоцилиарной функции при разных патофизиологических состояниях [1, 2]

ОБЗОР МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**Типы муколитических лекарственных препаратов**

Выделяют две основные группы лекарственных средств, воздействующих на бронхиальный секрет [1, 3]. К первой относятся муколитики — средства, разжижающие бронхиальный секрет, снижающие вязкость мокроты и/или стимулирующие продукцию более жидкой части бронхиального секрета, ко второй — отхаркивающие средства, облегчающие удаление мокроты из просвета трахеобронхиального дерева (в данной статье не анализируются).

Муколитические (секретолитические) препараты главным образом разжижают мокроту, воздействуя на ее физические и химические свойства. К ним относятся некоторые ферменты (трипсин, химотрипсин и др.) и синтетические препараты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин и др.). Муколитические препараты влияют на физические и химические свойства мокроты посредством расщепления сложных муцинов, что ведет к ее разжижению. Показаниями для применения препаратов этой группы являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (хронические бронхолегочные воспалительные процессы). Сильное разжижение мокроты при нарушенном ее оттоке может привести к переполнению бронхов секретом, поэтому при приеме муколитиков должен быть обеспечен адекватный дренаж бронхов (постуральный дренаж, вибромассаж грудной клетки). В случае выраженного муколитического эффекта суточную дозу препаратов уменьшают.

Механизм разжижающего действия муколитиков различный. Так, действие амброксола проявляется стимуляци-

ей секреторных желез слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения серозного и слизистого (вязкого и жидкого) компонентов мокроты. Под влиянием амброксола повышается содержание ферментов, расщепляющих пептидные связи молекул белков бронхиального секрета, что снижает его вязкость, а также повышается содержание сурфактанта — поверхностно-активного вещества в ткани легких, которое способствует удалению мокроты и препятствует слипанию ворсинок реснитчатого эпителия бронхов. В свою очередь, это приводит к повышению частоты их колебаний и ускорению эвакуации мокроты из бронхов.

Муколитический эффект ацетилцистеина и эрдостеина обусловлен разрывом дисульфидных связей гликопротеинов мокроты, что способствует облегчению эвакуации мокроты из бронхов.

Группа тиолсодержащих средств

Лекарства, содержащие тиоловый фрагмент (или те, которые метаболизируются до тиолсодержащих веществ), часто применяются при лечении ряда респираторных заболеваний. Существует несколько препаратов с содержанием тиолового фрагмента, которые активно применяются в респираторной медицине: N-ацетил-L-цистеин (NAC) или ацетилцистеин, S-карбоксиметил-L-цистеин [3-(S-карбоксиметилтио)аланин](S-CMC) или карбоцистеин и N-(карбоксиметилтиоацетил) – гомоцистеин тиолактон или эрдостеин.

Ацетилцистеин – препарат на основе тиола со свободной сульфгидрильной группой (-SH) – нарушает структуру слизи. Он разрывает дисульфидные связи (S – S), которые соединяют белки муцина, отдавая электроны тиольным группам остатков цистеина (Cys) [4, 5]. Этот фармакологический эффект приводит к изменению реологии выделений, богатых муцином, и, как следствие, снижению эластичности и вязкости слизи [6].

Карбоцистеин не имеет свободной SH-группы и, следовательно, не разрушает S-S-связи муцина, а вместо этого действует через альтернативные механизмы. Суть механизма заключается в стимуляции транспорта ионов через эпителий дыхательных путей, что увеличивает скорость мукоцилиарного клиренса [7, 8].

Эрдостеин содержит два атома S, а сам эрдостеин – это пролекарство, которое метаболизируется до метаболита «M1», который и содержит фармакологически активную группу «SH» [9]. Именно метаболит эрдостеина M1 обладает муколитическими свойствами. При этом стоит отметить, что после повторных приемов препарата не происходит его накопления в организме.

НОВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЕ СВОЙСТВА ЭРДОСТЕИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ «M1», ПОМИМО ИЗВЕСТНЫХ МУКОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Ключевые фармакодинамические свойства эрдостеина [10]:

- Муколитическая активность:
 - Снижение вязкости мокроты.
 - Повышение мукоцилиарного клиренса.
 - Снижение продукции бронхиального секрета.

- Антиоксидантная активность:
 - Снижение продуктов активных форм кислорода.
 - Снижение уровня NO и NO₂.
 - Снижение уровня H₂O₂.
- Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность:
 - Снижение уровня IL-1b.
 - Снижение уровня IL-6.
 - Снижение уровня IL-8.
 - Снижение уровня ФНО-α.
- Антимикробная активность.
 - Повышение концентрации антибиотика в мокроте.
 - Снижение бактериальной адгезии к слизистой.

Антиоксидантные свойства эрдостеина – их актуальность при респираторном инфекционно-воспалительном процессе

Антиоксидантные свойства – это такие свойства препарата, которые позволяют эффективно бороться с окислительным стрессом. В свою очередь, окислительный стресс – это естественный, но негативный процесс, возникающий в ходе биохимических реакций, протекающих при воспалительном процессе. Фактически это нарушение баланса между образуемыми токсичными свободными радикалами кислорода или активными формами кислорода (АФК) и их компенсаторной системой, что в итоге приводит к дополнительному повреждению тканей в результате воспалительного процесса [11]. С этой негативной биохимической реакцией связано большое количество провоспалительных реакций иммунной системы: c-Src, протеинкиназа C (PKC), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и митоген-активированные протеинкиназы (MAPK), а также факторы транскрипции, такие как ядерный фактор-κB (NF-κB), протеин-активатор-1 (AP-1) и фактор, индуцируемый гипоксией (HIF) – 1α и др. [12]. Таким образом, повреждение клеток из-за каскада неблагоприятных процессов, вызванных первоначально окислительным стрессом, приводит к нарушению работы тканей, а это, в свою очередь, уже приводит к поражениям на органном уровне. В клинической практике контроль окислительного стресса имеет важное значение при таких заболеваниях, как ХОБЛ и эмфизема, респираторные вирусные инфекции, последствия воздействия сигаретного дыма и др. [13].

Естественным для организма барьером для высокого уровня негативных продуктов окислительного стресса является глутатион. Его химическим предшественником является цистеин «Cys» [14]. В качестве носителя активной тиоловой группы глутатион действует как антиоксидант либо напрямую, взаимодействуя с АФК, либо как субстрат-восстановитель для других ферментативных антиоксидантных групп, например глутатионпероксидазы и неферментативных групп, к примеру витаминных [14–16].

Эрдостеин подавляет действие свободных радикалов и их образование [9]. Это доказано сразу на нескольких моделях в исследованиях, результатом этого процесса является предотвращение или снижение степени повреж-

дения тканей этими агентами [17, 18]. Механизм этого действия связан с его стимуляцией активности тканевых антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, что в итоге приводит к снижению концентрации негативных токсических факторов окислительного стресса – оксида азота, ксантиноксидазы и других факторов [19].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства эрдостеина

Воспалительный процесс связан с целым каскадом иммунных процессов. Это в т. ч. активация иммунных клеток, задачей которых является выброс ряда антимикробных веществ. Эта форма защиты организма от инфекции предусматривает образование особых, токсических, в т. ч. и для нормальных клеток организма, активных форм кислорода. Поэтому с точки зрения фармакотерапии рационально контролировать гиперреакцию иммунной системы, предотвращая поражение здоровых клеток и тканей при инфекционно-воспалительном процессе.

При респираторной патологии инфекционного генеза необходимо применение муколитической терапии, в частности препаратами, содержащими тиольную группу. Такой подход обеспечит не только выполнение первоначально возложенной на эту группу лекарственных средств задачи, но и дополнительный противовоспалительный эффект. Механизм этого противовоспалительного действия связан с нейтрализацией повышенного уровня медиаторов воспаления, например цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и пр., а также с комбинированным антиоксидантным эффектом – снижением активности токсических для организма активных форм кислорода. В норме сам механизм реализуется, по-видимому, через белок α -антитрипсин (α 1-АТ; ингибитор эластазы нейтрофилов человека, ингибитор α 1-протеиназы). Под действием АФК α 1-АТ инактивируется, происходит окисление концевой аминокислоты метионина. Эрдостеин эффективно защищает α 1-АТ от повреждения его АФК, и в конечном итоге за счет этого и проявляются его противовоспалительные и антиоксидантные свойства, эквивалентные активности глутатиона и аскорбиновой кислоты [20].

Эрдостеин также оказывает и прямое противовоспалительное действие, подавляя NF- κ B, IL-6 и IL-1 β макрофагов, активированных бактерия-ассоциированным липополисахаридом (ЛПС) [9]. Кроме того, доказано, что метаболит «M1» эрдостеина подавляет гиперреакцию нейтрофилов в виде блокады высвобождаемой ими эластазы [21]. Также доказано клинически значимое снижение провоспалительного цитокина IL-8, образуемого макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [9].

Важнейшим аспектом поддержания активности мукозального иммунитета слизистой дыхательных путей является стимуляция уровня секреторного иммуноглобулина А и других неспецифических компонентов. При двухнедельном применении эрдостеина в составе комплексной фармакотерапии ХОБЛ отмечалось повышение уровня IgA и лизоцима по сравнению с группой плацебо [22]. При этом стоит отметить, что аналогичные исследования

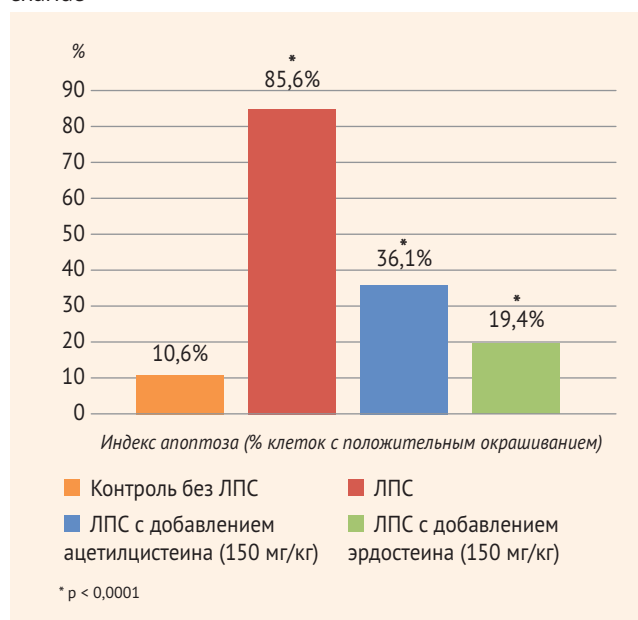
указывают на подавление уровня IgA при применении ацетилцистеина [23–26]. Таким образом, эрдостеин способствует поддержанию различных функций иммунной системы в пораженной ткани.

Рациональная фармакотерапия должна приводить к реализации противовоспалительного эффекта и в конечном итоге, снижению уровня апоптоза эпителиальных клеток, уменьшая таким образом степень повреждения легочной ткани. Апоптоз – это регулируемый, в т. ч. бактериальным патогеном, процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Было показано, что эрдостеин и ацетилцистеин значительно снижали скорость апоптоза эпителиальных клеток легких, вызванного активностью липополисахарида бактерий. При этом следует отметить, что ацетилцистеин практически в два раза слабее действовал на торможение процесса апоптоза по сравнению с эрдостеином [27]. Специальный маркер (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end-labeling (TUNEL)) вступал в реакцию с апоптозирующей клеткой и изменял ее цвет. Определялось количество клеток с измененным с помощью данного маркера цветом, а далее полученное количество пересчитывалось на 1000 клеток в образце в процентном соотношении. Таким образом, наименьшее количество окрашенных клеток (в %) оценивалось как положительный эффект (рис. 1).

Согласно списку показаний к применению эрдостеина, препарат может применяться и при различных аллергических респираторных заболеваниях. Как известно, иммунологические процессы при аллергической реакции

● **Рисунок 1.** Оценка влияния ацетилцистеина и эрдостеина на торможение процесса апоптоза клеток под действием липополисахарида

● **Figure 1.** Evaluation of the effects of acetylcysteine and erdosteine on the inhibition of cell apoptosis by lipopolysaccharide



отличаются от инфекционных. Поэтому клиническое значение имеет оценка противовоспалительных свойств эрдостеина при аллергическом типе воспалительной реакции. В результате исследования было показано, что эрдостеин снижал уровень провоспалительных цитокинов IL-5 и IL-13, которые, в свою очередь, секретируются Т-хелперами 2-го типа и тучными клетками, активными участниками аллергической реакции. При этом отмечалось повышение концентрации противовоспалительного IL-10, который является мощным регулятором воспалительных реакций и играет важную роль в контроле аллергического воспаления дыхательных путей [28].

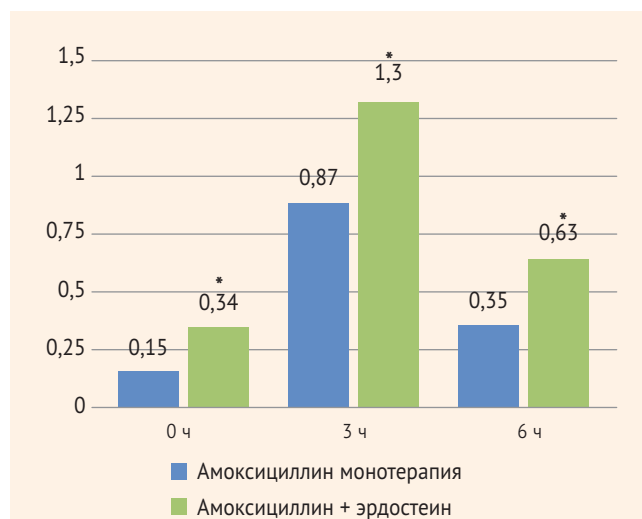
Повышение антимикробной активности лекарственных препаратов при совместном применении с эрдостеином

Исследования *in vitro* продемонстрировали эффект эрдостеина в отношении ингибирования бактериальной адгезии, что привело в клинических испытаниях к более высокой локальной концентрации антибиотика и снижению роста бактерий [29–32].

Имеются результаты исследований, которые показывают, что эрдостеин увеличивает в два раза концентрацию амоксициллина в мокроте [33]. В итоге это имело клиническое значение: в группе, где амоксициллин применялся совместно с эрдостеином, отмечалось более быстрое снижение вязкости мокроты, температуры тела пациента и стерилизация мокроты наступала быстрее по сравнению с монотерапией амоксициллином (рис. 2).

Так, например, комбинация метаболита «М1» эрдостеина с кларитромицином усиливает предотвращение адгезии *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с монотерапией кларитромицином [34].

● **Рисунок 2.** Динамика концентрации амоксициллина в мокроте на 7-й день антибиотикотерапии, мкг/мл
● **Figure 2.** Dynamics of amoxicillin concentration in sputum on the 7th day of antibiotic therapy, µg/ml



Примечание. По оси Y: концентрация амоксициллина, мкг/мл; по оси X: данные концентрации по точкам забора биоматериала после приема пациентом амоксициллина – исходный уровень амоксициллина, с момента предыдущего приема препарата – 0 ч, далее на 3 и 6 ч после применения амоксициллина.
* $p = 0,05$

Перспективным направлением изучения фармакодинамических свойств эрдостеина и его метаболита «М1» является оценка их влияния на формирование патогенными бактериями биопленок и снижение активности респираторных вирусов.

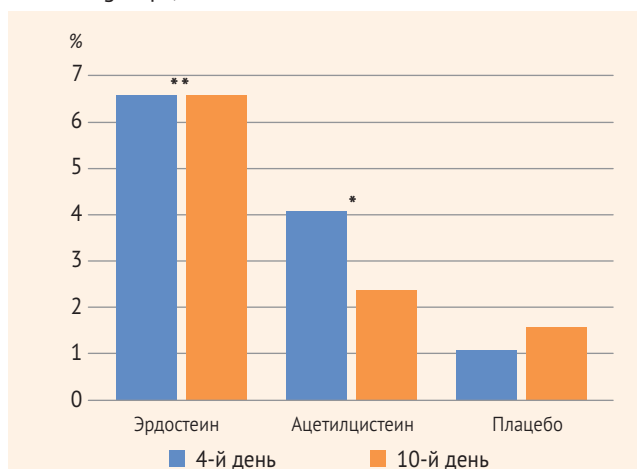
Повышение фармакологической и клинической эффективности различных лекарственных средств, применяемых при лечении респираторных заболеваний при совместном применении с эрдостеином

Комбинация эрдостеина с бета2-адреномиметиком (сальбутамолом)

Эрдостеин усиливает реакцию дыхательных путей на сальбутамол у пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести по результатам клинического наблюдения за 30 пациентами [35]. Объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1) после применения комбинации сальбутамола с эрдостеином увеличился после четырех (6,45%) и десяти дней (6,42%) лечения. При этом аналогичные данные в группе, где применялось плацебо (1,03 и 1,5%) и ацетилцистеин (4,02 и 2,29%), не показывали тех же результатов. Данные представлены на рис. 3 и адаптированы из первоисточника.

По сравнению с исходным уровнем это соответствовало абсолютной разнице в $\pm 0,146$ л (95% ДИ: 0,002; 0,294) и $\pm 0,141$ л (95% ДИ: 0,065; 0,217) на 4-й и 10-й день соответственно. Для пациентов в группе плацебо ($\pm 0,03$ [95% ДИ: 0,071; 0,011] / $\pm 0,026$ [95% ДИ: 0,071; 0,019]) и ацетилцистеина ($\pm 0,077$ [95% ДИ: 0,002; 0,156] // $\pm 0,037$ [95% ДИ: 0,034; 0,108]) эти показатели были также хуже относительно эрдостеина (рис. 4).

● **Рисунок 3.** Динамика изменения показателя объема форсированного выдоха за одну секунду относительно исходных показателей на день «0» у пациентов в разных группах, %
● **Figure 3.** Dynamics of change in forced expiratory volume in one second versus baseline values on day «0» in patients in different groups, %



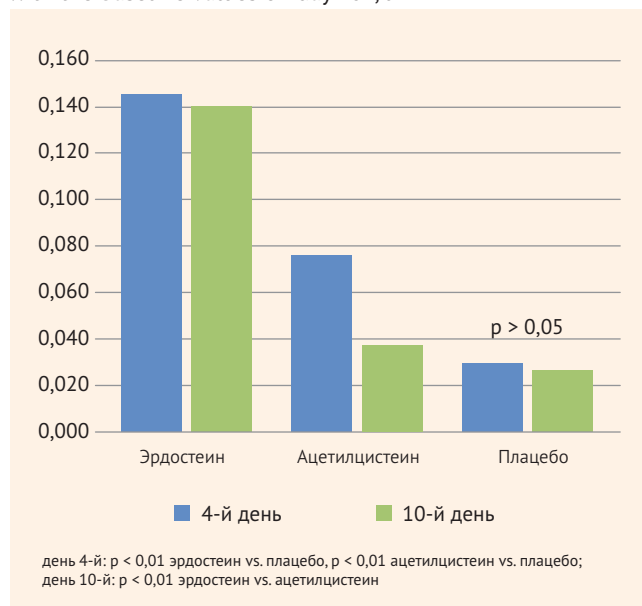
Примечание. В % представлен средний прирост в объеме воздуха, выдыхаемого пациентами в группах, по отношению к их исходным данным на день «0».
* $p > 0,05$, ** $p > 0,01$
* $p > 0,05$; ** $p > 0,01$ vs плацебо

Комбинация эрдостеина с М-холиноблокатором (ипратропия бромид) или с бета2-адреномиметиком (фенотерол)

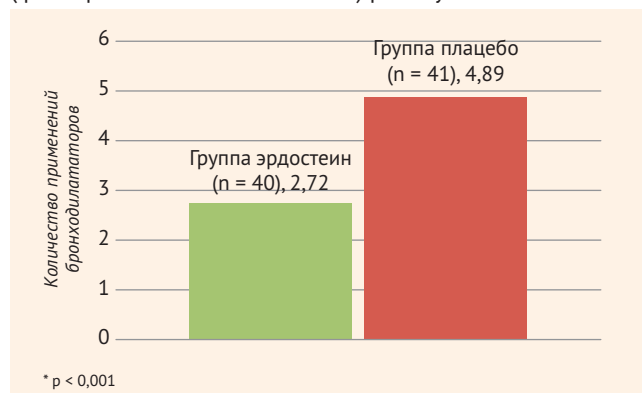
В рандомизированное двойное слепое параллельное и плацебо-контролируемое клиническое исследование было включено 90 пациентов, которые далее были разделены на две группы [36]. Группа 1 получала эрдостеин и левофлоксацин, а группа 2 – плацебо и левофлоксацин. Эрдостеин или соответствующее ему плацебо вводили два раза по 300 мг в течение семи дней; левофлоксацин – по 500 мг один раз в день. Группа эрдостеина значительно меньше применяла бронходилататоры по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$) (рис. 5).

Для оценки клинической эффективности обострения ХОБЛ были использованы шесть параметров, включенных в Глобальный индекс эффективности (Global Efficacy Index). Эти параметры включали: наличие гнойной мокро-

- **Рисунок 4.** Динамика изменения показателя объема форсированного выдоха за одну секунду у пациентов в разных группах относительно исходных показателей на день «0», л
- **Figure 4.** The dynamics of changes in forced expiratory volume in one second in patients in different groups compared with the baseline values on day «0», l



- **Рисунок 5.** Среднее количество применений бронходилататоров (ипратропия бромид или фенотерол) в день
- **Figure 5.** Average number of uses of bronchodilators (ipratropium bromide or fenoterol) per day



ты, вязкость мокроты, затруднение отхаркивания, катар при аускультации, частоту и выраженность кашля, интенсивность одышки. По результатам оценки клинического статуса в конце исследования отмечались более высокие показатели в группе эрдостеина (61,9%), чем в группе плацебо (46,7%).

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА. РОЛЬ ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хронический бронхит являются длительными заболеваниями респираторной системы. ХОБЛ связана с появлением одышки, кашля и избытка мокроты у пациента. Препараты, направленные на разжижение мокроты и облегчение ее дренирования, – важный компонент фармакотерапии ХОБЛ.

Препарат эрдостеин достаточно изучен как компонент комбинированной фармакотерапии ХОБЛ. Так, в исследовании с 184 пациентами с ХОБЛ была оценена эффективность эрдостеина с суточной дозировкой 600 мг в день по сравнению с плацебо. Длительность наблюдения за пациентами составила 6 мес. [37]. По результатам проведенного исследования показано, что отсутствие обострений отмечалось у 48,9%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил всего 12,6% ($p < 0,001$).

Оценка эффективности эрдостеина проводилась и в ходе более длительного наблюдения – 8-месячного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования EQUALIFE. В него было включено 124 пациента с ХОБЛ. Далее пациенты были разделены на две группы с одинаковой базисной терапией согласно протоколам лечения, где в 1-й группе был назначен эрдостеин 600 мг/сут, а во 2-й – плацебо [38].

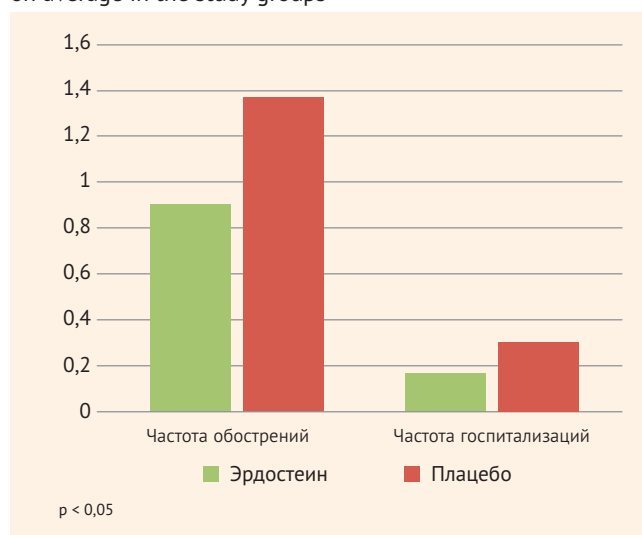
В ходе исследования оценивалось количество обострений у пациентов на фоне комбинированной фармакотерапии, а также число госпитализаций на фоне этих обострений. Было показано, что пациенты в группе эрдостеина имели значительно меньшее количество обострений – $0,92 \pm 1,12$ в группе эрдостеина и $1,38 \pm 1,39$ в группе плацебо, а также аналогичные данные по частоте госпитализаций – $0,16 \pm 0,57$ в группе эрдостеина и $0,31 \pm 0,74$ в группе плацебо ($p < 0,05$) (рис. 6).

Другой важный показатель при длительных хронических заболеваниях – качество жизни пациентов. В исследовании использовалась шкала оценки качества жизни пациентов St. George's Respiratory Questionnaire. Показатели качества жизни также были выше в группе эрдостеина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$).

Помимо оценки эффективности препарата для предотвращения обострений и госпитализации, важной представляется оценка эффективности препарата в острый период заболевания, т. е. непосредственно в момент обострения. В ходе мультицентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного

● **Рисунок 6.** Частота обострений и госпитализаций в среднем в исследуемых группах

● **Figure 6.** Frequency of exacerbations and hospitalizations on average in the study groups



исследования ECOBES, предпринятого для оценки эффективности фармакотерапии у 237 пациентов с обострением хронического бронхита, проводилось назначение эрдостеина совместно с амоксициллином в дозе 600 мг/сут и длительностью курса 7–10 дней в сравнении с монотерапией амоксициллином [32].

Для оценки эффективности эрдостеина был выбран интегральный показатель уменьшения выраженности шести симптомов: внешний вид мокроты, вязкость мокроты, затруднение отхаркивания, катар при аускультации, кашель и интенсивность одышки. По итогам проведенного исследования показано, что в группе эрдостеина наблюдалось выраженное снижение симптомов на 31% к 3–4-му дню и на 60% к 7–10-му дню. В то же время

показатель в группе с монотерапией антибиотиками составил всего 22 и 41% ($p < 0,01$). Общая оценка эффективности фармакотерапии в группе эрдостеина составила 80%, а в группе плацебо – всего 55%. Важно отметить, что эрдостеин имел крайне высокий профиль безопасности, частота зафиксированных нежелательных явлений при его применении была эквивалентна таковой в группе плацебо – 14,2 и 14,5% (рис. 7).

Аналогичные данные были получены и в другом исследовании, где оценивалась эффективность эрдостеина у 200 пациентов с обострением хронического бронхита. Эрдостеин назначался по 600 мг/сут в комбинации с ципрофлоксацином в течение 7–10 дней, в другой группе назначалась монотерапия ципрофлоксацином [29].

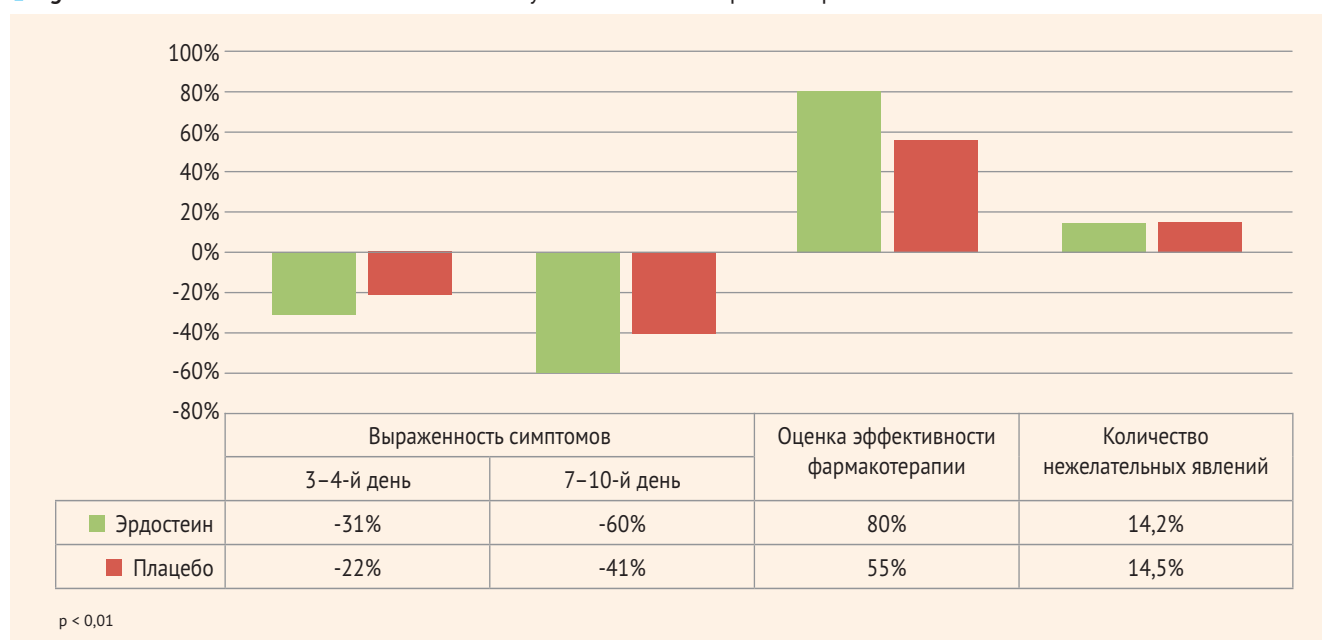
По результатам исследования отмечено, что в группе с комбинированной фармакотерапией, где назначался эрдостеин, в более короткие сроки достигнуто уменьшение выраженности симптомов обострения хронического бронхита, а также отмечено сокращение объема мокроты в течение 1 сут. после назначения препарата. Положительная динамика в раннем периоде – к 3-му дню исследования в ходе проводимого лечения также была более выраженной в группе комбинированной терапии по сравнению с плацебо: $12,3 \pm 4,6$ мл в группе эрдостеина и $16,2 \pm 4,0$ мл в группе плацебо ($p < 0,05$).

Группа исследователей в других наблюдательных программах оценки эффективности эрдостеина отмечала аналогичные данные по снижению частоты кашля и вязкости мокроты на 50–67% в сравнении с плацебо, где этот показатель был всего 15–27%.

Для практикующего врача особой задачей стоит выделение приоритетов в назначении конкретных препаратов внутри фармакологической группы. Несмотря на схожие показания к применению, особенности фармакокинетики

● **Рисунок 7.** Общая клиническая оценка эффективности эрдостеина по сравнению с плацебо

● **Figure 7.** Overall clinical evaluation of the efficacy of erdosteine compared to placebo



и фармакодинамики, приоритет все же должен выставляться исходя из объективных клинических преимуществ конкретного препарата перед другими аналогичными препаратами.

По результатам метаанализа эрдостеин имеет ряд клинических преимуществ перед другими препаратами, содержащими тиоловую группу. Так, по результатам анализа клинической эффективности препаратов у 2 753 пациентов с ХОБЛ, участвовавших в 7-ми клинических испытаниях с 2004 по 2017 г., отмечалось снижение риска обострений ХОБЛ у тех пациентов, которые получали эрдостеин [39].

Следует отметить, что именно эрдостеин был единственным препаратом, связанным со снижением риска развития как минимум одного обострения ХОБЛ в год, а также его применение ассоциировано со снижением риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ. Кроме того, эрдостеин значительно сокращал продолжительность обострения ХОБЛ по сравнению с карбоцистеином [40].

Совокупность выводов по результатам оценки эффективности эрдостеина при лечении ХОБЛ и хронического обструктивного бронхита [10]:

- Снижение длительности обострений ХОБЛ.
- Удлинение сроков между случаями обострения ХОБЛ.
- Снижение риска госпитализации при обострении ХОБЛ.
- Снижение риска обострения хронического бронхита.

Таким образом, в последней редакции Глобальной инициативы для хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) от 2021 г. отмечается исключительная возможность использования в качестве муколитиков препаратов, содержащих тиоловую группу, включая эрдостеин, другие типы муколитических препаратов не рекомендованы для рутинного применения¹.

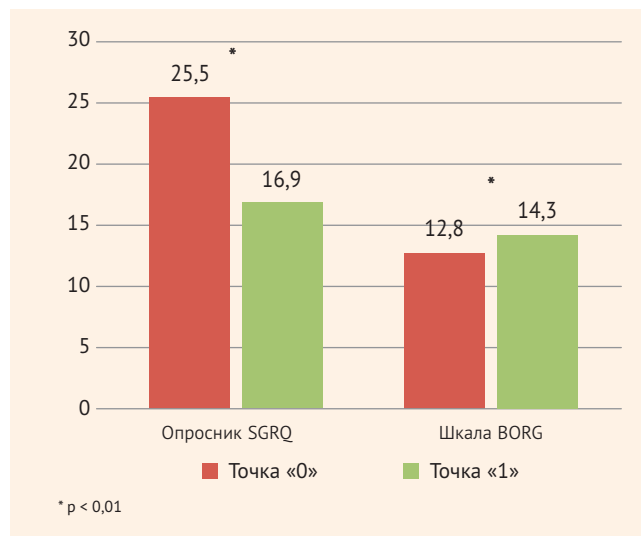
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭРДОСТЕИНА ПРИ ДРУГИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Хронический риносинусит на фоне полипов носа – заболевание, диагностируемое по наличию как субъективных, так и объективных признаков хронического воспаления придаточных пазух носа. Симптомы включают ринорею, заложенность носа и ряд других симптомов, которые длятся более 12 нед.

J. Noza et al. (2013) было проведено проспективное неинтервенционное пилотное исследование, сравнивающее результаты лечения пациентов, получавших только эрдостеин или комбинацию эрдостеина и назального кортикостероидного спрея [41]. Оценивались изменения по результатам опросника Sinonasal Outcome Test, состоящего из 22 пунктов, а также результаты эндоскопического исследования пациентов. При сравнении результатов эндоскопических исследований до и после лечения, а также значений опросника было показано, что улучшения относительно исходных показателей отмечались

● **Рисунок 8.** Оценка состояния по опроснику SGRQ и шкале BORG

● **Figure 8.** State assessment according to the SGRQ questionnaire and the scale BORG



в обеих группах пациентов, однако выраженность положительного эффекта была значительно выше в группе, получавшей только эрдостеин [41]. Авторы исследования пришли к выводу, что данное направление применения эрдостеина требует дальнейшего изучения.

Сложная мировая ситуация с новой коронавирусной инфекцией, осложненной вирусной пневмонией, значительно усложнила вопрос выбора компонентов комбинированной фармакотерапии. Частью этого вопроса является выбор оптимального муколитического препарата при наличии затруднения отхождения мокроты.

В проспективном наблюдательном исследовании 20 пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19, оценивалась эффективность применения эрдостеина 600 мг/сут в течение 15 дней после выписки пациента из стационара в качестве сопутствующей муколитической терапии [42]. При поступлении в стационар (точка «0», T0) и на 15-й день (точка «1», T1) участники заполняли опросники St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), также проводилась оценка состояния по модифицированной шкале Medical Research Council scale (mMRC) и шкале BORG для оценки одышки при физической нагрузке.

Средний общий балл по опроснику SGRQ показал, что изначальный балл 25,5 снизился в T1 до 16,9 ($p < 0,01$), а 65% пациентов достигли клинически значимого улучшения. Средний балл по шкале mMRC также достоверно снизился относительно исходного уровня ($p = 0,031$). По шкале BORG также отмечалась положительная динамика, средний балл увеличился с 12,8 до 14,3 ($p < 0,01$) (рис. 8). Таким образом, в течение 15 дней после выписки из больницы пациенты сообщили о значительном улучшении качества жизни и уменьшении одышки как в покое, так и во время повседневной активности. Это дает возможность рассмотреть назначение эрдостеина по показаниям для пациентов в постковидный период реабилитации и проведение дальнейших оценок его эффективности.

¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Revised 2021. Available at: <http://www.goldcopd.com>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рациональный выбор муколитической терапии основывается как на совокупности фармакологических свойств препарата, так и на результатах оценки его клинической эффективности. Эрдостеин относительно других препаратов, имеющих в своем составе тиоловую группу, имеет целый ряд преимуществ как по выраженности

антиоксидантного, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, так и в отношении профилактики развития осложнений ХОБЛ и улучшения динамики при назначении в период состоявшегося обострения ХОБЛ и хронического бронхита.



Поступила / Received 29.06.2021

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2021

Принята в печать / Accepted 15.07.2021

Список литературы

- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176–1193; discussion 1193–1197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
- Лазарева Н.Б., Ермакова В.А. Отхаркивающие лекарственные средства: принципы выбора и возможности современной фитотерапии. *Медицинский совет*. 2018;(15):110–115. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115>.
- Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0910061>.
- Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
- Ehre C., Rushton Z.L., Wang B., Hothem L.N., Morrison C.B., Fontana N.C. et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(2):171–180. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0245OC>.
- Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):693–708. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495562>.
- Colombo B., Turconi P., Daffonchio L., Fedele G., Omini C., Cremaschi D. Stimulation of Cl⁻ secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteine-lysine salt in the isolated rabbit trachea. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1622–1628. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07091622>.
- Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):659–669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281081>.
- Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiols-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
- Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>.
- Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
- Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):89–97. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1121105>.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009>.
- Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>.
- Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlu M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
- Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G., Erdogan G., Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301–308. <https://doi.org/10.1002/jat.1133>.
- Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
- Gazzani G., Fregnan G.B., Vandoni G. In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration*. 1989;55(2):113–118. <https://doi.org/10.1159/000195713>.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150–154. <https://doi.org/10.1159/000094379>.
- Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M., Casadei M.C., Guerzoni P., Scuri R., Fregnan G.B. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung*. 1990;168(5):285–293. <https://doi.org/10.1007/BF02719705>.
- Анаев Э.Х. Муколитическая терапия: рациональный выбор. *Эффективная фармакотерапия*. 2010;(27):25–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21737264>.
- Geppe H.A., Снеговская М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин для лечения кашля у детей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2007;(2):43–47. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10711>.
- Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему. *PMJ*. 2003;11(1):49–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mukoliticheskie_preparaty_v_terapii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.
- Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М. *Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: РМАПО; 2007. 48 с.
- Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. The effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptotic and antiapoptotic markers in pulmonary epithelial cells in sepsis. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):167–175. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.35>.
- Fraňová S., Kazimierová I., Pappová L., Molitorisová M., Jošková M., Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
- Mohanty K.C., Thiappa G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbations of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Clin Res*. 2001;4:35–39. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00385271/full>.
- Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianella V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
- Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedá G., Mancini C. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
- Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
- 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. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
- Dal Negro R., Visconti M., Trevisan F., Bertacco S., Micheletto C., Tognella S. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(5):271–277. <https://doi.org/10.1177/1753465808096109>.
- Yunus F., Mangunnegoro H., Rahmawati I., Tjandrawinata R.R., Nofriary D. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2007;2007:337–345. Available at: <https://scholar.ui.ac.id/en/publications/the-role-of-erdosteine-in-reducing-the-need-for-bronchodilators-d>.
- Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ. *PMJ. Медицинское обозрение*. 2015;(4):206–211. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-statii/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.

38. Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4): 143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
 39. Rogliani P, Matera M.G., Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
 40. Cazzola M., Calzetta L., Puxeddu E., Matera M., Rogliani P. Efficacy of erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine in COPD: a comparative analysis. *Eur Resp J*. 2019;54(63 Suppl.):PA729. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA729>.
 41. Hoza J., Salzman R., Starek I., Schalek P., Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis – a pilot study. *Rhinology*. 2013;51(4):323–327. <https://doi.org/10.4193/Rhin13.039>.
 42. Santus P., Tursi F., Croce G., Di Simone C., Frassanito F., Gaboardi P. et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.
-
- ## References
1. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care*. 2007;52(9):1176–1193; discussion 1193–1197. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
 2. Lazareva N.B., Ermakova V.A. Expectorants: principles of choice and possibilities of modern herbal therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(15): 110–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-15-110-115>.
 3. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0910061>.
 4. Aldini G., Altomare A., Baron G., Vistoli G., Carini M., Borsani L., Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res*. 2018;52(7):751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
 5. Ehre C., Rushton Z.L., Wang B., Hothem L.N., Morrison C.B., Fontana N.C. et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;199(2):171–180. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0245OC>.
 6. Calzetta L., Matera M.G., Rogliani P., Cazzola M. Multifaceted activity of N-acetyl-L-cysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):693–708. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495562>.
 7. Colombo B., Turconi P., Daffonchio L., Fedele G., Omini C., Cremaschi D. Stimulation of Cl⁻ secretion by the mucoactive drug S-carboxymethylcysteine-lysine salt in the isolated rabbit trachea. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1622–1628. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07091622>.
 8. Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(4):659–669. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281081>.
 9. Dal Negro R., Pozzi E., Cella S.G. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;53:80–85. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.10.005>.
 10. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
 11. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
 12. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>.
 13. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408(6809):239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>.
 14. Matera M.G., Calzetta L., Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(1):89–97. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1121105>.
 15. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185–194. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.009>.
 16. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):150–159. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.09.006>.
 17. Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlugil M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
 18. Demiralay R., Gürsan N., Ozbilim G., Erdogan G., Demirci E. Comparison of the effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301–308. <https://doi.org/10.1002/jat.1133>.
 19. Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
 20. Gazzani G., Fregnan G.B., Vandoni G. In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. *Respiration*. 1989;55(2):113–118. <https://doi.org/10.1159/000195713>.
 21. Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150–154. <https://doi.org/10.1159/000094379>.
 22. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M., Casadei M.C., Guerzoni P., Scuri R., Fregnan G.B. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung*. 1990;168(5):285–293. <https://doi.org/10.1007/BF02719705>.
 23. Anayev E.K.H. Mucolytic therapy: rational choice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2010;(27):25–28. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21737264>.
 24. Geppe N.A., Snegotskaya M.N., Nikitenko A.A. Acetylcysteine for treatment of cough in children. *Pediatrya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum*. 2007;(2):43–47. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10711>.
 25. Zaytseva O.V. Mucolytic drugs in the therapy of respiratory diseases in children: modern view of the problem. *RMZh = RMI*. 2003;11(1):49–54. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Mukoliticheskie_preparaty_v_terapii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey_sovremennyy_vzglyad_na_problemu.
 26. Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L., Ovsyannikova YE.M. *Antitussive and expectorant drugs in the practice of the pediatrician: a rational choice and tactics of use*. 2nd ed. Moscow: Russian Medical Academy Professional Education; 2007. 48 p. (In Russ.).
 27. Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. The effects of erdosteine and N-acetylcysteine on apoptotic and antiapoptotic markers in pulmonary epithelial cells in sepsis. *Eurasian J Med*. 2013;45(3):167–175. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.35>.
 28. Fraňová S., Kazimierová I., Pappová L., Molitorisová M., Jošková M., Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
 29. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbations of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J Clin Res*. 2001;4:35–39. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00385271/full>.
 30. Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
 31. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
 32. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedà G., Mancini C. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
 33. Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax*. 1988;43(8):585–590. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
 34. 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. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
 35. Dal Negro R., Visconti M., Trevisan F., Bertacco S., Micheletto C., Tognella S. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2(5):271–277. <https://doi.org/10.1177/1753465808096109>.
 36. Yunus F., Mangunegoro H., Rahmawati I., Tjandrawinata R.R., Nofriyanti D. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Indonesian Medical Association*. 2007;2007:337–345. Available at: <https://scholar.ui.ac.id/en/publications/the-role-of-erdosteine-in-reducing-the-need-for-bronchodilators-d>.
 37. Avdeyev S.N. Value of mucoactive drugs in COPD therapy. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry*. 2015;(4):206–211. (In Russ.) Available at:

- https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
38. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res.* 2004;30(4): 143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
 39. Rogliani P., Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res.* 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
 40. Cazzola M., Calzetta L., Puxeddu E., Matera M., Rogliani P. Efficacy of erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine in COPD: a comparative analysis. *Eur Resp J.* 2019;54(63 Suppl.):PA729. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA729>.
 41. Hoza J., Salzman R., Starek I., Schalek P., Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis – a pilot study. *Rhinology.* 2013;51(4):323–327. <https://doi.org/10.4193/Rhin13.039>.
 42. Santus P., Tursi F., Croce G., Di Simone C., Frassanito F., Gaboardi P. et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубная, д. 8, стр. 2; natalia.lazareva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; профессор кафедры фармакологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 68921@list.ru

Кукес Илья Владимирович, к.м.н., врач клинический фармаколог, врач-иммунолог, Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; 109147, Россия, Москва, ул. Малая Калитниковская д. 2, корп. 1; ilyakukes@gmail.com

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; natalia.lazareva@gmail.com

Maxim L. Maximov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; professor of the Department of Pharmacology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 68921@list.ru

Ilya V. Kukes, Cand. Sci. (Med.), clinical pharmacologist, immunologist, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; 2, Bldg. 1, Malaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109147, Russia; ilyakukes@gmail.com