

Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях

М.А. Карнаушкина, <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>, kar3745@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Эрдостеин – препарат, созданный на основе тиола и применяемый в начале только как муколитик. Основным показанием для его применения является лечение острых и хронических заболеваний легких, сопровождающихся затрудненным отхождением мокроты. Лечебный эффект эрдостеина обусловлен действием тиоловых метаболитов, которые, кроме муко-активных, обладают антиоксидантной, противовоспалительной и антибактериальной активностью. Экспериментальные исследования показали, что данный препарат уменьшает степень повреждения легочной ткани, вызванного окислительным стрессом, прежде всего за счет снижения продукции активных форм кислорода. Он увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшая тем самым повреждающее действие табачного дыма на эндотелиальные и макрофагальные клетки. В клиническом исследовании RESTORE, изучавшем влияние эрдостеина на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких, было продемонстрировано, что он значительно снижает риск, частоту и тяжесть обострений ХОБЛ вне зависимости от приема пациентами ингаляционных глюкокортикостероидов и уровня эозинофилов. Недавно проведенные экспериментальные работы показали, что эрдостеин также обладает способностью замедлять скорость прогрессирования фиброза в легочной ткани. Авторы исследования предположили, что этот эффект может быть связан с подавлением метаболитом эрдостеина миграции нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и в целом регуляцией антиоксидантных механизмов защиты. Данные, полученные в последних исследованиях, также открывают новые возможности применения эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой и идиопатическим легочным фиброзом, значительно расширяя показания для его назначения.

Ключевые слова: муколитические препараты, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, обострение, бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз

Для цитирования: Карнаушкина М.А. Клинические аспекты применения эрдостеина при респираторных заболеваниях. *Медицинский совет*. 2023;17(4):132–140. <https://doi.org/10.21518/ms2023-062>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical aspects of the use of erdosteine in respiratory diseases

Maria A. Karnaushkina, <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>, kar3745@yandex.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Erdosteine is a drug based on thiol and used at the beginning only as a mucolytic. The main indication for it is the treatment of acute and chronic lung diseases, accompanied by difficult sputum discharge. The therapeutic effect of erdosteine is due to the action of thiol metabolites, which, in addition to mucoactive, have antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities. Experimental studies have shown that this drug reduces the degree of damage to lung tissue caused by oxidative stress, primarily by reducing the production of reactive oxygen species. It increases the concentration of IgA in the respiratory mucosa, thereby reducing the damaging effect of tobacco smoke on endothelial and macrophage cells. In the RESTORE clinical study, which studied the effect of erdosteine on the frequency of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, it was demonstrated that it significantly reduces the risk, frequency and severity of COPD exacerbations, regardless of patients taking inhaled corticosteroids and eosinophil levels. Recent experimental studies have shown that erdosteine also has the ability to slow the progression rate of fibrosis in pulmonary tissue. It has been shown to inhibit the development of bleomycin-induced fibrosis. The authors of the study suggested that this effect may be related to the suppression of neutrophil migration metabolite eras-theine, the inhibition of lipid peroxidation and, in general, the regulation of antioxidant protection mechanisms. Data obtained in recent studies also open up new possibilities for the use of erdosteine in patients with bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis, significantly expanding the indications for its use.

Keywords: mucolytic drugs, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, exacerbation, bronchial asthma, idiopathic pulmonary fibrosis

For citation: Karnaushkina M.A. Clinical aspects of the use of erdosteine in respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(4):132–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-062>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эрдостеин [N-(карбоксиметилтиоацетил)-гомоцистеин тиолактон] изначально был разработан как муколитическое средство, основным показанием для назначения которого являлось лечение острых и хронических заболеваний легких, течение которых сопровождается образованием трудноотделяемой вязкой мокроты. Сам препарат является пролекарством, активация которого происходит только в процессе его метаболизма в организме человека. Эрдостеин имеет два неактивных атома серы, один из которых содержится в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическое кольцо (рис.) [1]. Абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта, препарат метаболизируется в печени до активных метаболитов, с которыми и связан его лечебный эффект. Наиболее значимым из метаболитов эрдостеина является N-тиодигликолиз гомоцистеина, содержащий уже фармакологически активную SH группу [2, 3]. Образовавшийся метаболит вызывает разрыв внутри- и межцепочечных дисульфидных мостиков, стабилизирующих третичные и четвертичные структуры белков [4], что приводит к деполяризации муциновых гликопротеидов, уменьшению вязкости мокроты и, как следствие, к улучшению мукоцилиарного клиренса.

Эрдостеин не является единственным мукоактивным препаратом, созданным на основе тиола. К этой группе относятся хорошо известные и широко применяемые в клинической практике ацетилцистеин (N-ацетилцистеин (NAC)) и карбоцистеин (S-карбоксиметилцистеин). Механизм их муколитического эффекта заключается в снижении вязкости бронхиальных выделений за счет разрушения S-S-связей белков, входящих в состав секрета дыхательных путей. Следует также отметить, что препараты этой группы обладают антиоксидантными свойствами, способны снижать тонус гладких мышц дыхательных путей, препятствовать бактериальной адгезии и ингибировать образование биопленок [4]. Фармакологические эффекты эрдостеина также не ограничиваются только способностью изменять реологические свойства мокроты, ее вязкость, адгезию и эластичность. Первое достаточно полное описание его клинико-фармакологических эффектов было сделано группой ученых в 1996 г. [1].

До этого времени в литературе встречались только отдельные статьи, посвященные данной проблеме. Наиболее интересной является работа, опубликованная в 1991 г. M. Floretti et al., которыми было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, оценивающее влияние эрдостеина на частоту обострений хронического бронхита [5]. В другом исследовании, проведенном H. Hotzinger et al. в 1991 г., представлены данные по исследованию мукоактивного эффекта эрдостеина, которые показали, что в течение недели от начала терапии данным препаратом объем мокроты у пациентов снижался в среднем на 57% [6–8].

После публикации 1996 г. количество статей, посвященных немуколитическим эффектам эрдостеина,

увеличилось, но все-таки оставалось не достаточным. Приведем наиболее значимые из них [9]. В двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном в 2015 г. R.W. Dal Negro et al., продемонстрировано антиоксидантное действие эрдостеина у пациентов с ХОБЛ [10]. В рандомизированном многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании EQUALIFE, проведенном в 2004 г., убедительно доказано влияние эрдостеина на частоту обострений ХОБЛ [11]. В 2015 г. M. Morreti et al. подтвердили влияние изучаемого препарата на снижение частоты обострений у этой группы больных [12]. В других работах M. Moretti продемонстрировал его антибактериальный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты [13, 14].

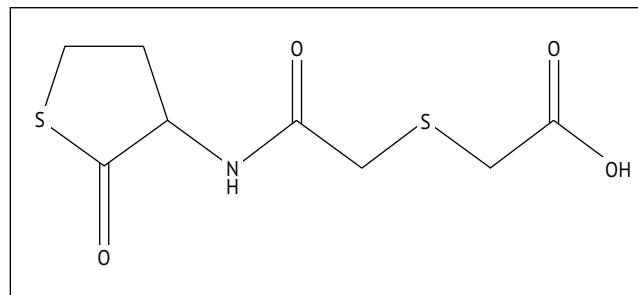
В 2019 г. была опубликована статья, авторы которой объединили результаты всех опубликованных на тот момент исследований, посвященных муколитикам, производных тиола и на основании полученных данных провели сравнительную характеристику наиболее широко применяемых на тот момент препаратов данной группы (табл. 1).

Данные, полученные в ходе исследований, проведенных после систематического обзора 2019 г., демонстрируют, что у эрдостеина, кроме представленных в публикации фармакологических эффектов, выявлены дополнительные свойства, играющие значимую роль в лечении не только ряда респираторных заболеваний, таких как пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, и эффекты, которые в будущем вероятно изменят подходы к тактике ведения пациентов с бронхиальной астмой и идиопатическим легочным фиброзом [4].

В этой статье мы представили данные публикаций, содержащих наиболее значимую информацию об эрдостеине за период с 1997 по 2021 г. Поиск проводился по ключевым словам: *erdosteine AND (pulmonary disease, chronic obstructive) OR (pulmonary AND disease AND chronic AND obstructive AND bronchitis) OR chronic obstructive pulmonary disease OR COPD AND Clinical Trial*. Наиболее значимым из них явился опубликованный в 2020 г. систематический обзор, в котором были проанализированы и наиболее полно представлены данные по клинико-фармакологическим свойствам эрдостеина, которые позволяют утверждать, что эрдостеин является не только высокоэффективным муколитическим препаратом, но и обладает другими клиническими аспектами применения при респираторных заболеваниях [15].

● **Рисунок.** Химическая структура эрдостеина [1]

● **Figure.** Chemical structure of erdosteine [1]



● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика основных муколитических препаратов на основе тиола (с изм. [4])
 ● **Table 1.** Comparative analysis of the key thiol-based mucolytic drugs (as mod. [4])

Характеристика препаратов	Эрдостеин	N-ацетил-цистеин	Карбоцистеин
Муколитическая активность			
Снижение вязкости бронхиального секрета	+	+	+
Снижение количества бронхиального секрета		+	+
Улучшение мукоцилиарного клиренса	+	+	+
Антиоксидантная активность	+	+	+
Противовоспалительная активность	+	+	+
Уменьшение нейтрофильного воспаления		+	
Снижение высвобождения цитокинов	+	+	+
Снижение синтеза протеиназ	+	+	
Снижение уровня провоспалительных белков	+	+	+
Антибактериальная активность	+	+	+
Повышение фагоцитарной активности		+	
Бактериостатическое действие		+	
Снижение бактериальной адгезии	+	+	+
Препятствие образованию биопленки		+	

Муколитические свойства эрдостеина

Основным выводом систематического обзора, опубликованного в 1996 г. и посвященного эрдостеину, явилось то, что данный препарат является эффективным и хорошо переносимым муколитическим препаратом и может использоваться для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью бронхов, с клинической эффективностью, не уступающей амброксолу. В исследовании также был сделан вывод, что эрдостеин нормализует выработку и вязкость слизи, улучшая мукоцилиарный транспорт [1]. Данное исследование показало, что муколитическая активность эрдостеина достаточно хорошо изучена и доказана, поэтому работ, посвященных этому клиническому аспекту применения препарата, после 1997 г. было опубликовано немного. Так, исследование 1999 г., проведенное Н. Hosoe et al., в котором изучалось влияние эрдостеина на раствор муцина *in vitro* на мукоцилиарный транспорт у перепелов, на продукцию бронхиального секрета у крыс и на кашлевые рефлексy у морских свинок, позволило сделать вывод, что эрдостеин способствует улучшению мукоцилиарного клиренса [16, 17].

В докладе Американского колледжа врачей, посвященном проблеме кашля и опубликованном в 1998 г.,

эрдостеин упоминается как препарат, который в ходе проведенных клинических исследований показал высокую эффективность в лечении кашля и улучшении мукоцилиарного клиренса у пациентов с бронхитом [18]. Данные исследований, посвященных муколитическому эффекту эрдостеина и опубликованных в системе PubMed (с 1960 по 2004 г.), позволили в 2006 г. включить эрдостеин в клинические рекомендации Американского колледжа врачей как препарат, имеющий высокий уровень доказательности противокашлевого и муколитического эффектов при лечении пациентов с бронхитом [19].

В 2020 г. был опубликован систематический обзор, в котором авторы не только подтвердили уже доказанные эффекты этого препарата, но представили и проанализировали данные о его других лечебных эффектах [20].

Антиоксидантные и противовоспалительные свойства эрдостеина

В последнее время внимание исследователей было сосредоточено на антиоксидантных и противовоспалительных свойствах эрдостеина. В ходе воспалительного процесса, в том числе в респираторном тракте, развивается оксидативный стресс, сопровождающийся выделением большого количества свободных радикалов, оказывающих мощное повреждающее воздействие на окружающие органы и ткани. С целью снижения его активности, а следовательно, для предотвращения прогрессирования, хронизации респираторного заболевания, поражения здоровых клеток и тканей, важное значение приобретает контроль над развитием этого дисбаланса со стороны защитных сил организма. Именно это защитное антиоксидантное действие эрдостеина реализовывает за счет своего метаболита, блокирующего активные формы кислорода (АФК) [17] и регулирующего продукцию АФК, вырабатываемых нейтрофилами [3]. Данный эффект эрдостеина был подтвержден в исследовании P.C. Braga et al., которое показало достоверное дозозависимое ингибирование метаболитом препарата окислительных реакций с участием нейтрофилов [21]. Метаболит эрдостеина также продемонстрировал свою эффективность в профилактике индуцированного пероксидом водорода окислительного стресса в клетках аденокарциномы легкого человека [22]. Полученные результаты вероятно связаны с тем, что активная SH группа метаболита эрдостеина способна блокировать активные формы кислорода [23]. Это предположение подтверждается данными исследований, проведенных на экспериментальных моделях и продемонстрировавших, что эрдостеин уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом [24–26] за счет ингибирования синтеза воспалительных белков [27]. В другом исследовании, посвященном влиянию эрдостеина на перекисное окисление липидов у курящих людей без патологии бронхолегочной системы, авторы выявили, что один месяц приема изучаемого препарата значительно снижал концентрацию тиобарбитуровых кислот (маркер перекисного окисления), образующихся в том числе после вдыхания дыма [28]. В другом исследовании показано,

что эрдостеин (600 мг/сут), назначаемый в течение 10 дней пациентам с ХОБЛ с легким и среднетяжелым течением вне обострения, приводил к существенному снижению уровней АФК в крови и интерлейкина-8 в бронхиальном секрете всего через 4 дня после начала лечения. Исследователями было продемонстрировано достоверное снижение уровня 8-изопростана (продукт перекисного окисления липидов) в крови пациентов через 10 дней после начала приема эрдостеина [29].

В 2016 г. была опубликована работа, посвященная изучению влияния эрдостеина (600 мг/сут) на окислительный стресс, вызванный физической нагрузкой, у 24 пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ [30]. После 10 дней приема препарата уровни АФК и 8-изопростана в плазме крови, измеренные в состоянии покоя (до тренировки), были сопоставимы в 2 группах. Однако после 6-минутного теста с ходьбой повышение уровней АФК и 8-изопростана в крови было значимо ниже в группе, получавшей эрдостеин. Полученные данные позволили сделать вывод, что препарат способствует устранению дисбаланса в системе антиоксидантной защиты, развившегося после физической нагрузки.

Противовоспалительный эффект эрдостеина также связан с подавлением синтеза медиаторов воспаления, таких как цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли α и транскрипционный фактор NF- κ B [15].

Антибактериальный эффект эрдостеина

Другим клинико-фармакологическим эффектом эрдостеина, который активно изучается в последнее время, является его антибактериальное воздействие. Предполагается, что в первую очередь это связано со способностью препарата повышать концентрацию антибиотика в мокроте и снижать бактериальную адгезию к слизистой дыхательных путей. На экспериментальных моделях исследователями было показано, что препарат ингибирует вызванную бактериальным липополисахаридом (ЛПС) активацию макрофагального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза (NF- κ B) [31], а также фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (IL)-1 β и продукцию свободных радикалов [32]. К. Hayashi et al. сообщили, что эрдостеин ингибировал индуцированную бактериальными ЛПС миграцию нейтрофилов в легочную ткань мышей [33], апоптоз клеток эпителия бронхов крыс [34] и высвобождение эластазы из нейтрофилов человека [35].

Другими исследователями было продемонстрировано, что эрдостеин изменяет структуру бактериального белка – пилина, составляющего основу пили или фимбрий, использующихся микроорганизмами для клеточной адгезии. Взаимодействие между -SH группами метаболита эрдостеина и дисульфидными связями пилинов приводит к морфологическим изменениям в структуре белка, которое препятствует связыванию бактерий с рецепторами клеток хозяина. Было продемонстрировано, что изучаемый препарат, изменяя структуру фимбрий, значительно снижал адгезивные свойства *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [36].

Возможно, что этот эффект объясняет результаты, полученные в работе P.C. Braga и M. Dal Sasso, которые показали, что добавление эрдостеина к кларитромицину или ципрофлоксацину приводило к снижению адгезии *Staphylococcus aureus* к клеткам респираторного эпителия по сравнению с изолированным назначением антибиотика [37, 38].

В ходе проведенных исследований было показано, что эрдостеин достоверно снижал скорость генетически обусловленной гибели эпителиальных клеток легких – апоптоза, вызванного липополисахаридами, входящими в состав клеточной стенки бактерий [39].

Роль эрдостеина в снижении риска обострений ХОБЛ

Наиболее значимыми работами, опубликованными до 1996 г. [1] и посвященными проблеме влияния эрдостеина на риск обострений ХОБЛ и хронического бронхита, явились два исследования: M. Fioretti и M. Bandera 1991 года [5] и C.F. Marchioni et al. 1995 года [40].

M. Fioretti и M. Bandera провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором оценивался эффект 6-месячного лечения эрдостеином (600 мг/сут) у 132 пациентов с хроническим бронхитом [5]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что эрдостеин значимо снижал частоту, тяжесть и длительность обострений.

C.F. Marchioni et al. в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, в которое были включены 237 пациентов с инфекционным обострением хронического бронхита, получавших монотерапию эрдостеином (600 мг/сут) или эрдостеин в сочетании с амоксициллином (1500 мг/сут) в течение 10 дней, доказали, что клинические симптомы обострения бронхита быстрее регрессировали у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с теми, кто получал только антибиотики [40].

Данные по основным исследованиям, проведенным после 1996 г. и посвященным клинико-фармакологическим эффектам эрдостеина, представлены в табл. 2.

Проведенные исследования подтвердили полученные ранее данные о снижении риска, тяжести и длительности обострений ХОБЛ и хронического бронхита при приеме препарата во время обострения, а также выявили аналогичный эффект при назначении эрдостеина пациентам вне обострения этих заболеваний [44]. В исследовании M. Aubier et al. (1999) клиническая эффективность лечения эрдостеином 300 мг 2 раза в сут. в течение 3 нед. оценивалась у 170 пациентов с хроническим бронхитом и хронической гиперсекрецией вне обострения [41]. Глобальный индекс эффективности терапии, включавший наличие гнойной мокроты, частоту и интенсивность кашля, частоту приступов затрудненного дыхания, выраженность одышки, был статистически значимо выше при лечении эрдостеином по сравнению с плацебо.

В исследовании EQUALIFE (2004) оценивали эффективность лечения эрдостеином в дозе 300 мг 2 раза в день, назначенного в течение 8 мес. 155 пациентам с ХОБЛ средней степени тяжести [11]. По сравнению

● **Таблица 2.** Основные клинические исследования клинко-фармакологических эффектов эрдостеина при хроническом бронхите или ХОБЛ (1997–2021 гг.)

● **Table 2.** The major clinical trials of the clinical and pharmacological effects of Erdosteine in chronic bronchitis or COPD (1997–2021)

Выходные данные	Тип исследования	Продолжительность исследования (дни)	Количество пациентов	Заболевание	Результаты исследования
M. Aubier et al., 1999 [41]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	21	170	Хронический обструктивный бронхит с гиперсекрецией, ремиссия	Глобальный индекс эффективности (гнойность и вязкость мокроты, частота и интенсивность кашля + частота приступов затрудненного дыхания + выраженность одышки), статистически достоверно был выше у пациентов, получавших эрдостеин по сравнению с плацебо
M. Moretti et al., 2004 [11]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	32	124	ХОБЛ, ремиссия	Достоверное уменьшение числа и тяжести обострений, дней госпитализации, а также улучшение качества жизни по сравнению с плацебо
E. Crisafulli et al., 2007 [42]	Проспективное параллельное открытое пилотное	15	30	Пожилые пациенты, ХОБЛ, бронхоэктазы	Снижение плотности, гнойности и объема бронхиального секрета, улучшение показателей спирометрии у пациентов, получавших эрдостеин
R.W. Dal Negro et al., 2017 [43]	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное параллельно-групповое	52	445	ХОБЛ (II и III стадии по GOLD), ремиссия	Снижение частоты обострений на 19,4% и их продолжительности на 24,6%, улучшение клинических показателей тяжести, сокращение использования бронхолитиков по сравнению с плацебо

с плацебо, эрдостеин значительно сократил количество обострений заболевания и длительность госпитализации.

В другом исследовании, опубликованном в 2007 г., авторы продемонстрировали, что прием эрдостеина в сочетании с физиотерапевтическими процедурами по сравнению с изолированным проведением физиотерапии в течение 15-дневного периода у 30 пожилых пациентов с ХОБЛ с бронхоэктазами и хронической гиперсекрецией слизи быстрее приводил к снижению плотности, гнойности и объема бронхиального секрета. Спирометрические показатели, такие как объем форсированного выдоха за первую секунду и форсированная жизненная емкость легких по сравнению с исходными значениями, также улучшались быстрее в группе пациентов, принимавших эрдостеин [42].

Роль эрдостеина в прогнозе течения и качества жизни пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом

Большинство хронических заболеваний бронхолегочной системы сопровождаются дисбалансом в системе свободнорадикальных, что приводит к нарушению процессов антиоксидантной защиты и развитию хронического воспалительного процесса [45]. На основании данных, полученных при изучении антиоксидантной роли эрдостеина в лечении бронхолегочных заболеваний, ученые предположили, что дисбаланс в системе антиоксидантной защиты, развивающийся у курильщиков и приводящий к развитию бронхиальной обструкции, может быть уменьшен при приеме эрдостеина. Была выдвинута гипотеза об улучшении бронхиальной проходимости у курящих пациентов с ХОБЛ за счет уменьшения количества продуктов свободнорадикального окисления и, как следствие, к снижению бронхиальной гиперреактивности на фоне приема изучаемого препарата. Для проверки этого предположения было спланировано и проведено

исследование, включившее 30 курильщиков, страдающих ХОБЛ легкой и средней степени тяжести вне обострения. Им был назначен один из препаратов: эрдостеин 300 мг или НАС 600 мг или плацебо 2 раза в сут. в течение 10 дней [46]. Как эрдостеин, так и НАС вызвали быстрое и статистически значимое падение уровня АФК в крови. Однако только эрдостеин снижал уровень 8-изопростана и значительно улучшал показатели теста с бронхолитиком у пациентов с ХОБЛ. Динамика показателей ОФВ1 у этих пациентов имела отрицательную корреляцию с изменениями уровня 8-изопростана.

В следующем исследовании, включавшем 12 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, оценивалось влияние эрдостеина на другой маркер окислительного стресса – эйкозаноиды (окислительные производные полиненасыщенных жирных кислот) [47]. Полученные результаты показали, что эрдостеин вызывал значительное снижение лейкотриена В4 и АФК в сыворотке крови, что коррелировало с выраженным приростом показателей ОФВ1.

С.А. Castro Pereira et al. в 2020 г. в открытом несравнительном исследовании, включавшем 41 пациента с ХОБЛ, продемонстрировали, что лечение эрдостеином может приводить к клиническому улучшению и улучшению качества жизни без изменений спирометрических показателей, теста с бронхолитиком и уровней газов крови [48].

В плацебоконтролируемом исследовании, в которое были включены пациенты с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, получавшие эрдостеин (900 мг/сут или 600 мг/сут) или плацебо в течение 28 дней в дополнение к своей базовой терапии, показано, что у пациентов, принимавших эрдостеин, со 2-й нед. лечения наблюдалось снижение уровня АФК [49]. На 4-й нед. исследования это снижение стало статистически отличаться и между группами, получавшими разные дозы препарата. У пациентов, принимавших эрдостеин 900 мг/сут значительно быстрее

снижался уровень 8-изопростана крови и был выше процент бронхиальной обратимости по ОФВ1 при пробе с сальбутамолом 400 мкг, что свидетельствовало о наличии у эрдостеина эффекта усиления реакции дыхательных путей на бронхолитики.

По данным исследования RESTORE, в котором одна группа пациентов с ХОБЛ получала эрдостеин (600 мг/сут), а вторая – плацебо в дополнение к базисной терапии, частота использования бронходилататоров короткого действия по потребности после выписки из стационара у пациентов первой группы увеличилась только у 10,2% больных, в то время как в группе плацебо данный показатель составил 33,7%. При этом не было выявлено достоверных различий между группами пациентов, получавших эрдостеин и плацебо по уровням ОФВ1, ФЖЕЛ и показателей 6-минутного теста. Учитывая то, что увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия ассоциируется с увеличением риска развития обострений [44, 50], данный эффект подтверждает перспективы использования эрдостеина для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ с целью повышения эффекта базисной бронхолитической терапии [51].

Исследование EQUALIFE, опубликованное в 2004 г. и включавшее 124 пациента, показало, что среди пациентов, принимавших 600 мг/сут эрдостеина в течение 8 мес., число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо, а количество пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни выше [11]. Однако продолжительность лечения (8 мес. в зимний период) и размер выборки в этом исследовании были недостаточны для достоверной оценки роли эрдостеина в качестве базисной терапии у пациентов с ХОБЛ.

В 2015 г. M. Moretti et al. продемонстрировали достоверное снижение уровня С-реактивного белка, уменьшение респираторных жалоб, повышение спирометрических показателей и более позднее развитие обострений у пациентов с ХОБЛ, которые в течение 10 дней получали эрдостеин 900 мг после выписки их из стационара, где они проходили лечение в связи с обострением заболевания и получали стандартную терапию [12].

Было проведено рандомизированное двойное слепое параллельное плацебоконтролируемое исследование, включавшее 90 пациентов, одна группа из которых получала эрдостеин и левофлоксацин, а вторая – только левофлоксацин. Исследование показало, что пациенты, получавшие вместе с антибиотиком эрдостеин, значимо реже использовали бронходилататоры, что подтверждает роль изучаемого препарата в снижении риска обострений ХОБЛ и повышении их качества жизни [52].

В 2017 г. было опубликовано крупнейшее многоцентровое исследование RESTORE [44]. Оно посвящено изучению клинико-фармакологических эффектов препаратов, созданных на основе тиола. В нем приняли участие 467 пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с частыми обострениями в течение года, потребовавшие медицинского вмешательства. При этом у них не должно было быть обострений в течение

предшествующих включению в исследование в течение 2 мес. На протяжении 12 мес. в дополнение к базисной терапии ХОБЛ 228 пациентов получали эрдостеин в стандартной дозировке – 300 мг 2 раза в сут., а 239 – плацебо. Было установлено, что эрдостеин снижал частоту обострений на 19,4% в основном за счет снижения частоты легких обострений. Не было выявлено существенной разницы между исследуемыми группами по частоте умеренных и тяжелых обострений. Однако было установлено, что эрдостеин вызвал снижение продолжительности всех обострений в течение 12 мес. на 24,6% независимо от их тяжести. С целью уточнения полученных данных был дополнительно проведен анализ частоты обострений у 254 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, из которых 126 получали эрдостеин, а 128 – плацебо. Проведенный анализ показал снижение на 47% частоты обострений у пациентов с ХОБЛ, принимавших эрдостеин по сравнению с плацебо. Он продемонстрировал также снижение частоты легких обострений на 58,3% и сокращение их продолжительности [53]. Лечение исследуемым препаратом приводило к увеличению среднего временного промежутка до первого обострения (182 дня для эрдостеина против 169 дней для плацебо) и среднего времени без обострения (279 дней для эрдостеина против 228 дней для плацебо). При этом не было выявлено значимых различий по частоте, продолжительности обострений и среднему времени до первого обострения между пациентами с ХОБЛ, терапия которых одновременно с приемом эрдостеина включала или не включала ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС): частота обострений у пациентов, использовавших ИГКС, снизилась на 19,5%, у не использовавших – на 19,3%.

В отличие от данных исследования RESTORE, в исследовании BRONCUS, посвященном изучению эффекта терапии N-ацетилцистеином, не было выявлено влияния НАС на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получавших ИГКС [54].

В 2010 г. опубликован систематический обзор, в котором на основании данных 15 релевантных исследований, проведенных с 1996 по 2010 г., были представлены доказательства эффективности эрдостеина у взрослых пациентов с диагнозами хронического бронхита или ХОБЛ как в период обострения, так и в период ремиссии [40]. По данным этого исследования с 1996 по 2010 г. было опубликовано только одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором приняли участие 1046 пациентов старше 18 лет. Оно показало, что лечение эрдостеином приводит к быстрому регрессу клинической симптоматики по сравнению с другими муколитиками, и что одновременное назначение эрдостеина и антибиотиков более эффективно, чем изолированная антибактериальная терапия в период обострения заболеваний.

В систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном уже в 2017 г., были проанализированы данные о клинических эффектах эрдостеина, представленные в 10 исследованиях с участием 1 278 пациентов

с хроническим бронхитом или ХОБЛ [41]. По данным этого обзора лечение эрдостеином значительно уменьшает клинические проявления и снижает риск обострений. Так, у пациентов с ХОБЛ, получавших эрдостеин, был продемонстрирован более длительный временной интервал до следующего обострения, снижение их тяжести и продолжительности.

Исследование, проведенное в 2019 г. P. Rogliani et al. [55], позволило изменить рекомендации по применению эрдостеина у больных с ХОБЛ. В Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2019 г. указано, что муколитические / антиоксидантные агенты, такие как эрдостеин, S-карбоксиметилцистеин и NAC, должны использоваться у пациентов, не получающих ИГКС, поскольку именно у этой категории больных они снижают риск обострения заболевания¹. В 2019 г. P. Rogliani et al. опубликовали метаанализ, посвященный оценке эффективности снижения риска, частоты и длительности обострений для эрдостеина, S-карбоксиметилцистеина и NAC у пациентов с ХОБЛ [55]. Были проанализированы данные 7 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 2 753 пациента с ХОБЛ (11,15% получали эрдостеин, 18,27% – S-карбоксиметилцистеин, 20,41% – NAC и 50,16% – плацебо). Показано, что все 3 препарата снижали риск обострений. Однако данный эффект у эрдостеина был зарегистрирован значительно чаще, кроме того, было продемонстрировано, что он и NAC уменьшали продолжительность обострений. Был продемонстрирован и высокий профиль безопасности всех препаратов указанной группы.

На основании полученных P. Rogliani et al. данных в последней версии GOLD 2022 появилось уточнение, что эрдостеин может использоваться у пациентов с ХОБЛ вне зависимости от наличия в их базовой терапии ИГКС, что не влияет на его клиническую эффективность².

Новые показания к назначению эрдостеина

В ходе нашей статьи были отобраны исследования, которые открывают новые возможности применения эрдостеина при лечении пациентов с бронхолегочной патологией. Так, недавно опубликованы данные экспериментального исследования применения эрдостеина на модели аллергического воспаления у морской свинки, которые показали, что 10-дневное лечение эрдостеином приводит к расширению бронхов и улучшению функции мерцательного эпителия, не снижая при этом кашлевой рефлекс и, следовательно, не подавляя эвакуацию слизи из дыхательных путей [56]. Авторы также продемонстрировали снижение уровня воспалительных цитокинов (интерлейкин-5, интерлейкин-13) и увеличение концентрации интерлейкина-10, являющегося регулятором аллергических реакций. Полученные данные

свидетельствуют о возможности использования эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой.

Опубликованные ранее исследования продемонстрировали, что мукоактивные препараты на основе тиола могут быть использованы для лечения идиопатического легочного фиброза [4]. Однако это касалось преимущественно клинико-фармакологических эффектов NAC. Недавно проведенные экспериментальные работы показали, что эрдостеин также обладает способностью замедлять скорость прогрессирования фиброза в легочной ткани. Было доказано, что препарат препятствует развитию блеомицин-индуцированного фиброза в легких крыс. Авторы исследования предположили, что этот эффект может быть связан с подавлением метаболитом эрдостеина миграции нейтрофилов, ингибированием перекисного окисления липидов и в целом регуляцией антиоксидантных механизмов защиты [24, 57, 58].

A. Guzel et al. подтвердили роль эрдостеина как ингибитора нитрозивного стресса при заболеваниях органов дыхания и продемонстрировали, что метаболит данного препарата снижает синтез интерлейкина-6, TNF-α и NF-κB, препятствуя тем самым развитию легочного фиброза, вызванного блеомицином [59]. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эрдостеин заслуживает дальнейшего изучения его места в терапии пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные исследования наглядно демонстрируют муколитические эффекты эрдостеина и подтверждают, что показанием для его применения безусловно являются заболевания дыхательных путей с образованием вязкой, трудноотделяемой мокроты. Получены также неоспоримые данные о том, что эрдостеин обладает мощной антиоксидантной, противовоспалительной, антибактериальной, а возможно и антифибротической активностью. Препарат способствует расширению бронхов, повышая эффективность бронхолитической терапии, снижает частоту и длительность обострений ХОБЛ и хронического бронхита, удлиняет сроки между обострениями, снижает их риск. Повышение антимикробной активности антибактериальных препаратов при совместном применении с эрдостеином позволяет рекомендовать его применение у пациентов с пневмониями.

Вероятно, в ближайшее время могут появиться рекомендации по длительному приему эрдостеина как препарата, рекомендованного при ведении пациентов с бронхиальной астмой и прогрессирующим легочным фиброзом. И хотя в настоящий момент его роль в терапии этих заболеваний не определена и требует дальнейшего изучения, полученные экспериментальные данные делают необходимым проведение дальнейших рандомизированных контролируемых клинических исследований в этом направлении.



¹ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019. Available at: www.goldcopd.com.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2>.

Список литературы / References

- Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875–82. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009>.
- Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1(3):307–316. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.3.307>.
- 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>.
- 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>.
- Fioretti M., Bandera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Med Praxis*. 1991;12(2):219–227.
- Hotzinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis: a double blind clinical trial. *Med Praxis*. 1991;12(2):171–181.
- Zanasi A., Menarini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med Praxis*. 1991;12(2):207–217.
- Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled double-blind study vs placebo. *Arch Med Int*. 1995;47(4):113–120.
- Чикина С.Ю. Муколитики: современная роль в ведении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015;4(4):18–25. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_23.pdf
- Chikina S.Yu. Mucolytics: a modern role in the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;4(4):18–25. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_23.pdf
- Dal Negro R.W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;33(4):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.06.004>.
- 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 EQLIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004;30(4):143–152. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
- Moretti M., Fagnani S. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10(10):2319–2325. <https://doi.org/10.2147/COPD.S87091>.
- Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(3):333–343. <https://doi.org/10.1517/17425250902814790>.
- Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2007;1(3):307–316. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.3.307>.
- Cazzola M., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799–1809. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01412-x>.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K., Isohama Y., Kai H., Takahama K., Miyata T. Mucolytic and antitussive effects of erdosteine. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(8):959–966. <https://doi.org/10.1211/0022357991773230>.
- Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998;40(3):165–171. [https://doi.org/10.1016/s1056-8719\(98\)00053-7](https://doi.org/10.1016/s1056-8719(98)00053-7).
- Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M., Fuller R., Gold P.M., Hoffstein V. et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(2):1335–815. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.1335.
- Bolser D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):238S–249S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.238S.
- 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>.
- 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. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300281>.
- Marabini L., Calò R., Braga P.C. Protective effect of erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700–706. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300590>.
- Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M., Falchi M., Spallino A. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology*. 2010;85(4):195–202. <https://doi.org/10.1159/000275063>.
- 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>.
- Erdem A., Gedikli E., Yersal N., Karaismailoglu S., Muftuoglu S., Fadilloglu E., Tuncer M. Protective role of erdosteine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J Surg Res*. 2017;213:234–242. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.02.061>.
- 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>.
- Basyigit I., Yildiz F., Cekmen M., Duman C., Bulut O. Effects of erdosteine on smoking-induced lipid peroxidation in healthy smokers. *Drugs*. 2005;6(2):83–89. <https://doi.org/10.2165/00126839-200506020-00003>.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(2):304–308. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.07.004>.
- Dal Negro R.W., Visconti M. Erdosteine reduces the exercise-induced oxidative stress in patients with severe COPD: results of a placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;41:48–51. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.09.007>.
- Park J.S., Park M.-Y., Cho Y.-J., Lee J.H., Yoo C.-G., Lee C.-T., Lee S.-M. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573–1581. <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0393-4>.
- Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K., Han E.S., Lee C.S. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173–179. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x>.
- 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):1411–1416. <https://doi.org/10.1211/0022357001777414>.
- Demiralay R., Gürsan N., Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdosteine and N-acetylcysteine. *Toxicology*. 2006;228(2–3):151–161. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.027>.
- 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>.
- 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>.
- 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 Sasso 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/>.
- Лазарева Н.Б., Максимов М.Л., Кукес И.В. Рациональная муколитическая терапия при респираторных заболеваниях: клиническая интерпретация фармакологических свойств для обоснованного выбора. *Медицинский совет*. 2021;12(12):181–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.
- 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*. 2021;12(12):181–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-181-191>.
- 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 amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995;33(11):612–628. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986/>.
- 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10549062>.

42. Crisafulli E., Coletti O., Costi S., Zanasi E., Lorenzi C., Lucic S. et al. Effectiveness of erdosteine in elderly patients with bronchiectasis and hypersecretion: a 15-day, prospective, parallel, open-label, pilot study. *Clin Ther* 2007;29(9):2001–2009. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.003>.
43. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicero A.F. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>.
44. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2022;32(2):253–259. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259>.
Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):253–259 (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259>.
45. 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>.
46. 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>.
47. Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(1):41–45. <https://doi.org/10.5414/cpp49041>.
48. Cazzola M., Floriani I., Page C.P. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2009.10.002>.
49. Dal Negro R.W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;33:47–51. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2015.06.004>.
50. Jenkins C.R., Postma D.S., Anzueto A.R., Make B.J., Peterson S., Eriksson G., Calverley P.M. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med*. 2015;15:97. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0077-0>.
51. Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии ХОБЛ. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2015;(4):206–211. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
Avdeev S.N. The importance of mucoactive drugs in the treatment of COPD. *RMJ. Medical Review*. 2015;(4):206–211. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Znachenie_mukoaktivnyh_preparatov_v_terapii_HOBL.
52. Tjandrawinata R.R., Nofriany D., Mangunegoro H., Rahmawati I., Yunus F. The Role of Erdosteine in Reducing the Need for Bronchodilators During Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Indones Med Association*. 2007;2007:337–345. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279998781_The_role_of_erdosteine_in_reducing_the_need_for_bronchodilators_during_acute_exacerbation_of_chronic_obstructive_pulmonary_disease.
53. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W., Fontana G., Cazzola M., Cicero A.F., Pozzi E., Wedzicha J.A. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2733–2744. <https://doi.org/10.2147/COPD.S221852>.
54. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N.R., Troosters T., van Herwaarden C., Pellegrino R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9470):1552–1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66456-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66456-2).
55. 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>.
56. 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>.
57. Sogut S., Ozyurt H., Armutcu F., Kart L., Iraz M., Akyol O. et al. Erdosteine prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2004;494(2–3):213–220. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.04.045>.
58. Yildirim Z., Kotuk M., Iraz M., Kuku I., Ulu R., Armutcu F., Ozen S. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oral sulfhydryl containing antioxidants in rats: erdosteine and N-acetylcysteine. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.001>.
59. Guzel A., Kayhan S., Tutuncu S., Guzel A., Duran L., Alacam H. et al. Attenuation of bleomycin induced lung fibrosis by erdosteine and inhibition of the inducible nitric oxide synthase. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(3):196–202. https://doi.org/10.4149/blt_2015_039.

Информация об авторе:

Карнаушкина Мария Александровна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; kar3745@yandex.ru

Information about the author:

Maria A. Karnaushkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; kar3745@yandex.ru