

Место карбоцистеина при лечении ОРВИ и бронхита в терапевтической практике

А. Л. Вёрткин, elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

М. М. Шамуилова, kafedrakf@mail.ru

Г. Ю. Кнорринг, ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Резюме. В структуре заболеваемости в Российской Федерации лидируют болезни дыхательной системы, среди которых большую часть составляют острые респираторные вирусные инфекции и бронхиты, они являются и лидерами по числу случаев нетрудоспособности. Механизмы поражения дыхательных путей при вирусных инфекциях разнообразны и требуют применения широкой гаммы лекарственных средств. Патология дыхательной системы в абсолютном большинстве случаев сопровождается развитием кашля как ключевого синдрома, отражающего выраженность поражения респираторной системы, и напряжением систем защиты. При попадании в дыхательную систему инфекционного агента (чаще вирусной этиологии) запускается несколько путей формирования патологического кашля: продукты воспаления оказывают триггерное действие на хеморецепторы бронхов, повышая чувствительность всех кашлевых рецепторов, вызывая расширение микрососудов слизистой оболочки, гиперсекрецию желез. Неизбежным становится и нарушение мукозилиарного клиренса наряду с изменениями объема и вязкости мокроты, что в еще большей степени усугубляет выраженность кашля и состояние пациента. Использование стимуляторов мукозилиарного транспорта обосновано их важнейшими свойствами. Карбоцистеин, помимо давно известных эффектов (мукорегуляторного, муколитического, способности улучшать мукозилиарный транспорт), обладает также противовоспалительными, иммуномодулирующими и антиоксидантными эффектами, что определяет его значение при лечении острых респираторных вирусных инфекций и бронхитов. Карбоцистеин признан Российской респираторным обществом, Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации, Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов, Союзом педиатров России эффективным действующим веществом для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, что отражено в соответствующих современных рекомендациях Минздрава по лечению бронхита у детей, хронического бронхита у взрослых, хронической обструктивной болезни легких, острого синусита и среднего острого отита у детей и взрослых. Применение препаратов с новыми фармакологическими характеристиками улучшает комплаенс пациентов.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные заболевания, SARS, грипп, бронхит, муколитики, карбоцистеин, мукозилиарный транспорт, сиаломуцины, комплаенс.

Для цитирования: Вёрткин А. Л., Шамуилова М. М., Кнорринг Г. Ю. Место карбоцистеина при лечении ОРВИ и бронхита в терапевтической практике // Лечебный Врач. 2023; 3 (26): 52-57. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.009

Place of carbocysteine in the treatment of acute respiratory viral infections and bronchitis in therapeutic practice

Arkadiy L. Vertkin, elibrary.ru SPIN: 9605-9117, ORCID: 0000-0001-8975-8608, kafedrakf@mail.ru

Marina M. Shamuilova, kafedrakf@mail.ru

German Yu. Knorring, ORCID: 0000-0003-4391-2889, knorring@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

Abstract. In the structure of morbidity in the Russian Federation, respiratory system diseases are in the lead, among which acute respiratory viral infections and bronchitis make up the majority, as well as leaders in the number of disability cases. The respiratory tract damage mechanisms in viral infections are diverse and require the use of a wide range of drugs. The pathology of the respiratory system in the vast majority of cases is accompanied by the development of cough as a key syndrome, reflecting the severity of the respiratory system, and the tension of the defense systems. When an infectious agent (usually a viral etiology) enters the respiratory system, several pathways for the formation of a pathological cough are triggered: inflammation products have a trigger effect on bronchial chemoreceptors, increasing the sensitivity of all cough receptors, causing expansion of mucosal microvessels, hypersecretion of glands. A violation of mucociliary clearance becomes inevitable along with changes in the volume and viscosity of sputum, which further aggravates the severity of cough and the patient's condition. The use of mucociliary transport stimulants is justified by their most important their

properties. Carbocysteine, in addition to long-known effects (mucoregulatory, mucolytic, the ability to improve mucociliary transport), also has anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant effects, which determines its importance in the acute respiratory viral infections and bronchitis treatment. Carbocisteine is recognized by the Russian Respiratory Society, the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation, the National Medical Association of Otorhinolaryngologists, the Russian Union of Pediatricians as an effective active ingredient for the treatment of diseases of the upper and lower respiratory tract, which is reflected in the relevant modern recommendations of the Ministry of Health for the treatment of bronchitis in children, chronic bronchitis in adults, chronic obstructive pulmonary disease, acute sinusitis and acute otitis media in children and adults. The use of drugs with new pharmacological characteristics improves patient compliance.

Keywords: acute respiratory viral diseases, SARS, influenza, bronchitis, mucolytics, carbocysteine, mucociliary transport, sialomucins, compliance.

For citation: Vertkin A. L., Shamulova M. M., Knorring G. Yu. Place of carbocysteine in the treatment of acute respiratory viral infections and bronchitis in therapeutic practice // Lechaschi Vrach. 2023; 3 (26): 52-57. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.009

Известно, что в структуре заболеваемости РФ преобладают болезни дыхательной системы, среди которых большую часть составляют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и бронхиты, они же лидируют и по числу случаев нетрудоспособности [1]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), грипп и ОРВИ в мировом масштабе занимают 90–95% всей инфекционной заболеваемости [2]. В РФ ежегодно болеют более 30 млн человек, а ежегодные экономические потери оцениваются примерно в 60 млрд руб. (более 80% потерь от всех инфекционных заболеваний) [1, 3]. Медицинские и экономические последствия пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 еще предстоит оценить, но уже сейчас понятно, что эти потери будут колосальны [4].

Продолжающаяся пока в различных странах мира эпидемия COVID-19 выявила несколько ключевых проблем современной медицины:

- уязвимость здравоохранения перед лицом масштабных эпидемических процессов;
- значимость информирования, санитарно-гигиенических мероприятий и в целом первичного звена здравоохранения в плане ограничения распространения инфекции;
- наличие на мировом рынке сравнительно небольшого числа истинных этиотропных противовирусных препаратов, что повышает важность своевременной патогенетической терапии и средств реабилитации, а также диктует необходимость сокращения сроков разработки новых противовирусных агентов и вакцин.

При этом именно первичное звено, амбулаторные терапевты и врачи общей практики (ВОП) стоят первыми на пути распространения ОРВИ в отношении диагностики и лечения этой группы заболеваний [5].

Ведение заболеваний дыхательной системы вирусной этиологии (грипп, ОРВИ, COVID-19 и др.) требует от терапевтов и ВОП достаточной осведомленности в вопросах эпидемиологии; знаний особенностей течения инфекционных заболеваний, навыков работы в рамках междисциплинарного взаимодействия; грамотной оценки состояния пациента, выявления симптомов тревоги (красных флагов), требующих дополнительных обследований, консультаций, экстренной госпитализации и/или перевода в отделение реанимации [5, 6]. Сложность и многофакторность патогенеза поражений дыхательной системы предполагают широкий спектр терапевтических подходов к лечению этих заболеваний (этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии), учет возраста пациентов, коморбидной патологии и применяемой терапии [5, 7, 8].

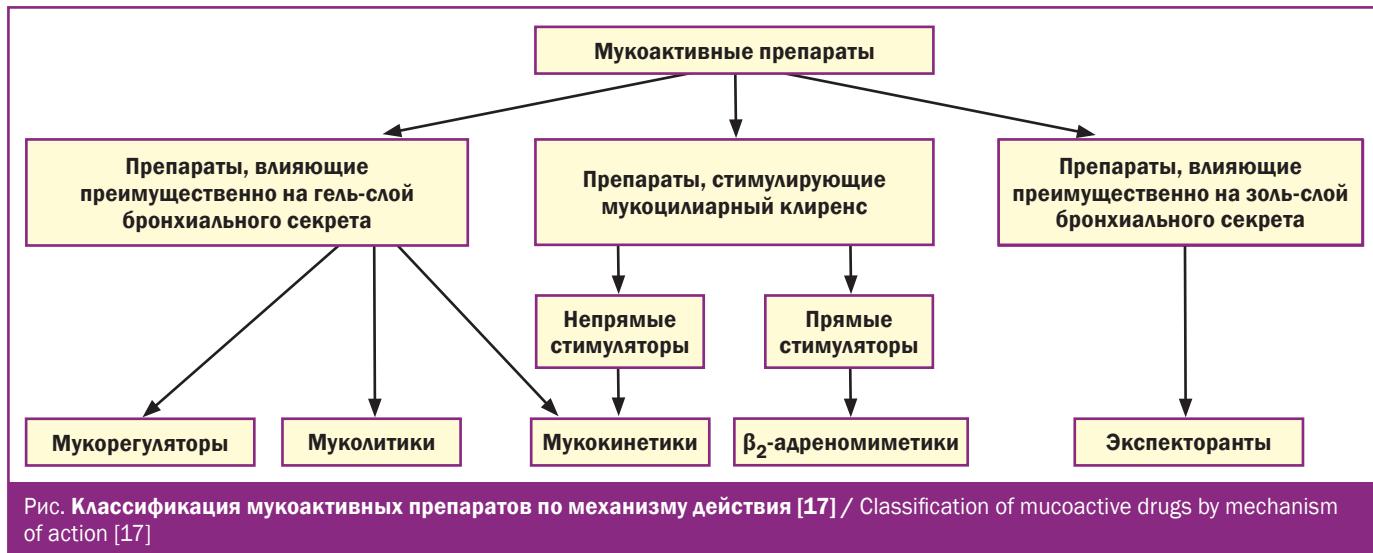
Патология дыхательной системы в абсолютном большинстве случаев сопровождается развитием кашля как ключевого син-

дрома, отражающего выраженнуюность поражения респираторной системы, и напряжением систем защиты [9]. При попадании в дыхательную систему инфекционного агента (чаще вирусной этиологии) запускается несколько путей формирования патологического кашля: продукты воспаления оказывают триггерное действие на хеморецепторы бронхов, повышая чувствительность всех кашлевых рецепторов, вызывая расширение микрососудов слизистой оболочки, гиперсекрецию желез [10]. Неизбежным становится и нарушение мукоцилиарного клиренса наряду с изменениями объема и вязкости мокроты, что в еще большей степени усугубляет выраженнуюность кашля и состояния пациента [9–11]. Таким образом, использование мукоактивных средств, которые влияют на количество и качество выделяемого секрета, вязкоэластические свойства слизи дыхательных путей, активность ресничек мерцательного эпителия, скорость выведения секрета, представляется патогенетически обоснованным и хорошо подтвержденным с точки зрения доказательной медицины [12–15]. По основному механизму действия мукоактивные препараты разделяются на отхаркивающие, мукорегуляторные, муколитические и мукокинетические, признавая условность четкого определения эффекта конкретного средства [16].

Мукоактивные препараты

Мукоактивные препараты – это весьма разнородная группа лекарственных средств (ЛС), способных влиять на характеристики секрета дыхательных путей, а также на скорость его выведения и двигательную активность мерцательного эпителия [11–13]. Предложены различные классификации противокашлевых средств, включая и мукоактивные препараты. Логичным представляется разделение мукоактивных средств по механизму влияния на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета (рис.).

Рассматриваемые эффекты направлены на реализацию важнейшего защитного механизма – мукоцилиарного клиренса, обеспечивающего санацию дыхательных путей, местную защиту органов дыхания, включающего как барьерную, так и очистительную функции респираторного тракта [13]. Двумя ключевыми компонентами мукоцилиарного клиренса считается слой слизи на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и погруженные в него реснички клеток мерцательного эпителия. Непрерывное образование секрета (слизи) является обязательным для нормального функционирования бронхиального дерева. Бронхиальный секрет продуцируют бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Выделяют две фазы (фракции) бронхиального секрета – жидкую (золь) и гелеобразную, густую [10, 18].



Гель имеет сложную фибрillлярную структуру и образуется в основном за счет локально синтезированных макромолекулярных гликопротеиновых мукопептидов, сцепленных дисульфидными мостиками. Золь содержит электролиты, биологически активные вещества, белки, сывороточные компоненты, ферменты и их ингибиторы, которые покрывают апикальные поверхности мукоцилиарных клеток. Значение слоев слизи различается: гель фиксирует частицы из вдыхаемого воздуха, а золь покрывает реснички, облегчая их движение [9, 18]. Изученные в последние годы тонкие механизмы регуляции мукоцилиарного клиренса позволяют понимать причины сбоя этих функций при патологии, а также оказывать точечное воздействие на них.

Так, некоторые инфекционные агенты, поражающие респираторный тракт, например *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, многие респираторные вирусы, нарушают работу мукоцилиарного транспорта, способствуют слущиванию респираторного эпителия, вызывают гибель клеток с разрушением клеточных мембран [9, 14]. Воспалительные процессы в стенках бронхиол (бронхиты) изменяют активность бронхиальных желез, соотношение фракций слизи, ухудшая барьерную и элиминационную функции мукоцилиарного клиренса [9, 14]. Возникающие изменения требуют применения мукоактивных средств с учетом патогенетических механизмов. Многообещающими представляются свойства одного из испытанных временем и обширной клинической практикой препаратов на основе карбоцистейна, обладающего спектром положительных эффектов как на уровне бронхиального дерева, так и рядом дополнительных достоинств [15, 19].

Основные свойства карбоцистейна

В многочисленных исследованиях доказана способность карбоцистейна нормализовывать количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломукопептидов бронхиального секрета, восстанавливать вязкость и эластичность слизи, что облегчает ее отхождение [9, 13-15]. Карбоцистейн способствует регенерации слизистой оболочки, восстанавливает ее структуру. За счет непосредственного действия на секреторные бокаловидные клетки уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность ресниччатого эпителия, улучшается мукоцилиарный клиренс. Восстановление баланса между фракциями сиаломукопептидов и фукомукопептида приводит к нормализации вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета [20, 21].

Благодаря улучшению его реологических свойств, под слоем вязкой, патологической слизи образуется прослойка слизи с нормальными свойствами. Слой дефектной слизи «всплывает», реснички мерцательного эпителия при наличии секрета с нормальной вязкостью ускоряют свою активность. Это создает условия для возобновления нормальной деятельности мукоцилиарного клиренса. Густая, вязкая слизь при этом эвакуируется и удаляется из организма с поверхности нормальной слизи [22]. Кроме мукорегуляторной активности карбоцистейна, он оказывает и мукокинетическое действие, то есть увеличивает частоту движений ресничек цилиарных клеток, что дополнительно улучшает мукоцилиарный клиренс [23].

Карбоцистейн восстанавливает секрецию иммунологически активного IgA (специфическая защита) и количество сульфогидрильных групп компонентов слизи (неспецифическая защита) [9]. Клинические исследования доказали иммунокорригирующие свойства данной молекулы на примере препарата Флюдитек, применение которого способствовало нормализации показателей местного иммунитета (sIgA) [19].

Доклинические и клинические исследования продемонстрировали, что для терапевтической эффективности карбоцистейна наряду с муколитической активностью важны его антиоксидантные и противовоспалительные свойства [21]. Карбоцистейн ингибирует медиаторы воспаления – цитокины интерлейкины (ИЛ) 1 β , 6 и 8, а также фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [24], что говорит о его противовоспалительной активности, которая так ценна при лечении заболеваний дыхательной системы. Карбоцистейн блокирует передачу внутриклеточного активационного сигнала ядерного фактора NF- κ B, снижая экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов. Этот неспецифический противовоспалительный механизм встречается также у глюкокортикоидов и дезлоратадина [25]. Антиоксидантное действие карбоцистейна выявлено и у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что выражалось в снижении активности перекисного окисления липидов: уменьшились концентрации первичных и вторичных продуктов липидной пероксидации, а также повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты [26]. Антиоксидантные и цитопротективные свойства карбоцистейна выражаются в снижении продукции активных форм кислорода (АФК) [27] и активности гистондеацетилазы 2 (HDAC-2) [27, 28].

Показано ингибирующее действие карбоцистеина на адгезию, инвазию и размножение респираторных бактериальных и вирусных агентов:

- *in vitro* препарат ингибирует проникновение и размножение риновируса [29];
- уменьшает адгезию вируса гриппа А путем снижения плотности поверхностных рецепторов, ответственных за взаимодействие с эпителием, а за счет повышения pH эндосом, содержащих вирус, карбоцистейн препятствует выходу в цитоплазму вируса сезонного гриппа А [30];
- при заражении *in vitro* культуры эпителиальных клеток человеческой трахеи респираторно-синцитиальным вирусом (PCB) карбоцистейн ингибирал его размножение, а при профилактическом использовании – предотвращал проникновение вирионов в клетки путем снижения мембранный экспрессии рецепторов к PCB [31];
- использование карбоцистеина предотвращало адгезию *Streptococcus pneumoniae* или уменьшало ее прочность за счет снижения числа рецепторов на поверхности альвеолоцитов [32, 33].

При совместном использовании карбоцистеина с глюкокортикоидами отмечается синергическое действие, а также повышается эффективность антибактериальной терапии (АБТ) воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей [34].

Таким образом, карбоцистейн оказывает мукорегуляторное действие на всем протяжении дыхательных путей. Показаниями к его применению служат острая и хроническая бронхолегочная патология (трахеит, бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь) и воспалительные заболевания полости носа, носоглотки, околоносовых пазух и среднего уха (ринит, аденоидит, синусит, средний отит), сопровождающиеся образованием вязкого, трудноотделяемого секрета (мокроты, слизи) [34].

Карбоцистейн признан эффективным средством для длительного лечения широкого спектра заболеваний дыхательной системы, включая как нижние отделы респираторного тракта, так и ЛОР-органы. Показана эффективность (в том числе с использованием плацебо-контроля) карбоцистеина при ринитах, ринофарингитах [35], риносинуситах [36]: значительная положительная динамика клинических проявлений и рентгенологической картины риносинусита по сравнению с плацебо, сокращение времени назального дренажа, улучшение носового дыхания, восстановление обоняния [35]. Сходные результаты получены в серии слепых плацебо-контролируемых исследований при катаральном отите: слух улучшался лишь у больных, получавших карбоцистейн, отмечен регресс всех симптомов, связанных с застоем патологической слизи. При острой патологии сочетание карбоцистеина с антибиотиком приводило к улучшению результатов АБТ [37-39]. Показано повышение эффективности лечения хронического риносинусита кларитромицином путем комбинирования с карбоцистеином: значительная положительная динамика количественных и качественных характеристик назального отделяемого, постназального затекания слизи и показателей компьютерной томографии придаточных пазух носа отмечалась у 64% получавших АБТ и карбоцистейн и только у 45,6% принимавших кларитромицин ($p = 0,001$) [40]. Потенцирование Флюдитеком эффективности комплексного (плюс АБТ) лечения при остром или хроническом гайморите в стадии обострения приводило к достоверному уменьшению субъективной (головная боль, аносмия, ринорея, назальная обструкция) и объективной симптоматики гайморита (болезненность при пальпации передней стенки верхнечелюстных

пазух, наличие патологического отделяемого, отек и гиперемия слизистой оболочки), бактериологической санации носового секрета и статистически достоверному улучшению функции мерцательного эпителия [41].

Эффективность Флюдитека (карбоцистеина) у детей в комплексной терапии ЛОР-заболеваний показана при инфекционном рините в сочетании с аллергическим персистирующим ринитом [42], инфекционных ринитах с хроническим аденоидитом [43], острых риносинуситах, ринофарингитах и экссудативных средних отитах [44].

Показателен накопленный опыт терапевтической эффективности карбоцистеина у взрослых с ХОБЛ: наряду с клиническим улучшением, снижением частоты обострений и улучшением качества жизни пациентов отмечено и влияние на иммунологические показатели [21, 26, 45-48]. Результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PEACE (Preventive Effect on ACute Exacerbation – Профилактический эффект при остром обострении), включавшего 709 больных ХОБЛ, свидетельствовали о том, что среди принимавших карбоцистейн частота обострений оказалась на 25% ниже по сравнению с группой плацебо [48].

Карбоцистейн признан Российской респираторным обществом, Научно-практическим советом Минздрава РФ, Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов, Союзом педиатров России эффективным действующим веществом для лечения заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, что отражено в соответствующих современных рекомендациях Минздрава по лечению бронхита у детей, хронического бронхита у взрослых, ХОБЛ, острого синусита и среднего острого отита у детей и взрослых.

Повышение приверженности пациентов лечению зависит от эффективности назначенного препарата и удобства его применения. Карбоцистейн сегодня доступен в различных формах: капсулах, гранулах (для предварительного растворения), сиропе, растворе, в индивидуальных герметичных саше (пакетиках), которые готовы к приему. Такое разнообразие форм продиктовано поиском самой удобной для приема, чтобы удовлетворить потребности и возможности пациентов. Не все любят или даже могут проглотить капсулу или таблетку, и тогда на помощь приходят жидкие формы.

Хорошо изученным ЛС из группы карбоцистеина является препарат Флюдитек, который имеет достаточно широкую линейку и представлен в различных формах и дозировках: сироп для детей (20 мг/мл, с 2 лет), для взрослых в форме сиропа (50 мг/мл) и в форме раствора в дозе 750 мг/10 мл в виде саше.

Флюдитек в виде раствора 750 мг/10 мл в саше не только удобен в применении благодаря своей индивидуальной пакетированной форме, но также подходит тем пациентам, у которых есть метаболические расстройства, сахарный диабет, или тем, кто придерживается низкокалорийной либо низкоуглеводной диеты, так как в его составе отсутствует сахар.

Выводы и рекомендации

На основании вышеперечисленных фактов о клинической эффективности карбоцистеина его можно рекомендовать к применению пациентам всех возрастных категорий, начиная с детей старше 2 лет, при наличии трудноотделяемой вязкой мокроты, воспалительных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей, возникших на фоне коронавирусной инфекции и других ОРВИ, а также при бронхитах.

Разнообразие имеющихся в арсенале врача форм карбоцистеина повышает приверженность пациентов лечению и улучшает его качество. ■

Актуальная тема

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2017. 220 с.
[On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: state report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow, 2017. 220 pp. (In Russ.)]
2. Грипп. ВОЗ, 2018. Доступ: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)) (дата обращения – 01.10.2021).
[Influenza. World Health Organization, 2018. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal)) (date of access – 01.10.2021) (In Russ.)]
3. Ющук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенности их эпидемического процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018; 2: 44–51.
[Yushchuk N. D., Khadartsev O. S. Prevention of influenza and acute respiratory viral infections and their epidemic process characteristics // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 2: 44–51 (In Russ.)] DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12004.
4. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е. с соавт. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19 // Качественная клиническая практика. 2021; 1: 24–34.
[Kolbin A. S., Gomon Yu. M., Balykina Yu. E., et al. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2021; 1: 24–34 (In Russ.)] DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
5. Кулагина М.Г., Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Носова А.В. Ключевые признаки инфекционной патологии, протекающей с поражением респираторного тракта // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021; т. 10. № 1 (36); 79–88.
[Kulagina M. G., Vertkin A. L., Zayratyan O. V., Nosova A. V. Key signs of infectious pathology, those proceeds with the defeat of the respiratory tract. // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2021; T. 10. № 1 (36); 79–88. (In Russ.)]
6. Верткин А.Л., Дудина К.Р., Носова А.В. Портрет пациента с инфекционной патологией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; Т. 9. № 2 (33): 120–123.
[Vertkin A. L., Dudina K. R., Nosova A. V. Portrait of a patient with an infectious pathology // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2020; T. 9. № 2 (33): 120–123. (In Russ.)]
7. Клячкина И.Л., Рыбаченко В.В., Кнорринг Г.Ю., Воронина Е.В. Опыт и перспективы системной энзимотерапии при лечении заболеваний дыхательных путей // Доктор.Ру. 2006; 2: 31–35.
[Klyachkina I. L., Rybachenko V. V., Knorrung G. Yu., Voronina E. V. Experience and prospects of systemic enzyme therapy in the treatment of respiratory diseases // Doktor.Ru. 2006; 2: 31–35. (In Russ.)]
8. Верткин А.Л., Прохорович Е.А., Намазова Л.С. с соавт. Оптимизация эмпирической терапии внебольничной пневмонии у больных пожилого и старческого возраста // РМЖ. 2002; 16: 708–712.
[Vertkin A. L., Prokhorovich E. A., Namazova L. S., et al. Optimization of empiric therapy for community-acquired pneumonia in elderly and senile patients // Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002; 16: 708–712. (In Russ.)]
9. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // Практическая пульмонология. 2020; (2): 78–86.
[Zaitsev A. A. Cough: Problems and Solutions // Prakticheskaya pulmonologiya. 2020; (2): 78–86. (In Russ.)]
10. Рябова М.А. Актуальность применения мукоактивных препаратов при кашле разного этиопатогенеза в период пандемии COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2020; 16 (34): 20–25.
[Ryabova V. A. Relevance of the use of mucoactive drugs for coughing with different etiopathogenesis during the COVID-19 pandemic // Effectivnaya farmakoterapiya. 2020; 16 (34): 20–25. (In Russ.)] DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-34-20-25.
11. Казанцев В.А. Мукоактивная терапия при лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей // Мед. совет. 2015; 16: 83–89.
[Kazantsev V. A. Mucoactive therapy in the treatment of patients with lower respiratory tract infections // Meditsinskii sovet. 2015; 16: 83–89. (In Russ.)]
12. Клячкина И.Л., Смирнов И.П. Алгоритм выбора средств для лечения кашля // Фарматека. 2017; 14 (347): 28–33.
[Klyachkina I. L., Smirnov I. P. Algorithm of choice of drugs for the treatment of cough // Farmateka. 2017; 14 (347): 28–33. (In Russ.)]
13. Бережной В.В., Гляделова Н.П. Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы) // Современная педиатрия. 2015. 8 (72): 57–66.
[Berezhnoi V. V., Glyadelova N. P. Mukoregulatory preparations in the treatment of cough due to the respiratory tract diseases in children (literature review) // Sovremennaya pediatriya. 2015. 8 (72): 57–66. (In Russ.)]
14. Клячкина И.Л., Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г. Мукорегуляторы в программе лечения острой респираторной вирусной инфекции // РМЖ. 2018; 3 (1): 14–18.
[Klyachkina I. L., Belozerkovskaya Yu. G., Romanovskikh A. G. Mucoregulators in the treatment of acute respiratory viral infection // RMJ. 2018; 3 (1): 14–18. (In Russ.)]
15. Duijvestijn Y. C., Mourdi N., Smucny J., et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2009; Vol. 21 (1), CD003124.
16. Синопальников А.И., Клячкина И.Л., Кашель М.: Медицинское информационное агентство, 2013. С. 118–119, 128–129.
[Sinopalnikov A. I., Klyachkina I. L., Kashel. M.: Meditsinskoe informacionnoe agenterstvo, 2013. C. 118–119, 128–129.]
17. Оковитый С.В., Зайцев А.А., Анисимова Н.А. Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов // Лечебный Врач. 2020; 10: 6–10.
[Okovity S. V., Zaitsev A. A., Anisimova N. A. Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs // Lechaschi Vrach. 2020; 10: 6–10. (In Russ.)]
18. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малаявин А.Г. Муцины и карбоцистеин: защита дыхательных путей // Терапия. 2021; 8: 160–168.
[Babak S. L., Gorbunova M. V., Malayavin A. G. Mucins and carbocisteine: respiratory protection // Terapiya. 2021; 8: 160–168. (In Russ.)] DOI: 10.18565/therapy.2021.10.160–168.
19. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике // Лечебный Врач. 2018; 9: 42–45.
[Mizerantsky Yu. L., Melnikova I. M. The place of carbocysteine in outpatient pediatric practice // Lechaschi Vrach. 2018; 9: 42–45. (In Russ.)]
20. Havez R., Degand P., Roussel P., et al. Biochemical mechanism of action of cysteine derivatives on bronchial mucus // Poumon Coeur. 1970; 26: 81–90.
21. Maccio A., Madeddu C., Panzone F., et al. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Expert Opin Pharmacother. 2009; 10: 693–703.
DOI: 10.1517/14656560902758343.
22. Рязанцев С.В. Роль Флюдитека (карбоцистеина) в муколитической терапии верхних дыхательных путей и уха // Рос. оторинолар. 2005; 1 (14): 117–119.
[Ryazantsev S. V. The role of Fluditec (Carbocisten) in mucolytic therapy of the upper respiratory tract and ear // Ros. J. otorhinolar. 2005; 1 (14): 117–119. (In Russ.)]
23. Chang A. B., Widdicombe J. G. Cough throughout life: children, adults and the senile // Pulm Pharmacol Ther. 2007; Vol. 20: 371–382.
24. Nogawa H., Ishibashi Y., Ogawa A., Masuda K., Tsubuki T., Kameda T., et al. Carbocisteine can scavenge reactive oxygen species in vitro // Respirology. 2009; 14: 53–59.
25. Wang W., Guan W., Huang R.-Q., Xie Y.-Q., et al. Carbocisteine attenuates TNF- α -induced inflammation in human alveolar epithelial cells in vitro through suppressing NF- κ B and ERK1/2 MAPK signaling pathways // Acta Pharmacol Sin. 2016; 37 (5): 629–636. DOI: 10.1038/aps.2015.150.
26. Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е. Клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при лечении больных хронической

- обструктивной болезнью легких // Альманах клинической медицины. 2014; 35: 66-70.
- [Shuganov E. G., Salmasi Zh. M., Shuganov A. E. Clinical and immunological effects of carbocysteine in chronic obstructive pulmonary disease // Almanakh klinicheskoi meditsiny. 2014; 35: 66-70. (In Russ.)]
27. Pace E., Ferraro M., Di Vincenzo S., Cipollina C., et al. Comparative cytoprotective effects of carbocysteine and fluticasone propionate in cigarette smoke extract-stimulated bronchial epithelial cells // Cell Stress Chaperones. 2013; 18 (6): 733-743. DOI: 10.1007/s12192-013-0424-0.
28. Malhotra D., Thimmilappa R. K., Mercado N., et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticoid sensitivity in macrophages from COPD patients // J Clin Invest. 2011; 121: 4289-4302. DOI: 10.1172/JCI45144.
29. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // Eur. Respir. J. 2006; 28: 51-58.
30. Yamaya M., Nishimura H., Shinya K. Inhibitory effects of carbocisteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2010; Vol. 299 (2): 160-168.
31. Asada M., Yoshida M., Hatachi Y. Carbocisteine inhibits respiratory syncytial virus infection in human tracheal epithelial cells // Respiratory Physiology and Neurobiology. 2012; Vol. 180 (1): 112-118.
32. Sumitomo T., Nakata M., Yamaguchi M., et al. Carboxymethylcysteine inhibits adherence of Streptococcus pneumoniae to human alveolar epithelial cells // Journal of Medical Microbiology. 2012; Vol. 61: 101-108.
33. Suer E., Sayrac S., Sarinay E., et al. Variation in attachment of Streptococcus pneumoniae to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S+carboxymethylcysteine // J Infect Chemother. 2008; Vol. 14: 333-336.
34. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Флюдитец (МНН Карбоцистейн).
[Instructions for use of the medicinal product for medical use Fluditec (INN Carbocysteine).]
35. Chezzi G. L., Zanocco P., Arrigoni G. Valutazione control-lata di un mucoregolatore, la carbocisteina, in un gruppo di pazzi-enti affetti da rinopatie croniche catarrali. La Carbocisteina Oggi. Septembre, 1987.
36. Catalano G. B., Mallanino N., Serra A. La carbocisteina nella patologia flogistica cronica rinosinusale // Otorinolaringologia. 1981; 31: 1-11.
37. Kumadasawa T., Ushiro K. Clinical evaluation of SCMC syrup applied in the treatment, of otitis media with effusion // Acta Otolaringol (Stockh). 1988; (suppl. 458): 56-62.
38. Spingo G., Teatini G. P. Valutazione dell'efficacia della carbocisteina nel trattamento delle otiti catarrali // Oto. Rino. Laring. 1981; 31: 1-4.
39. Spingo G., Teatini G. P. L'impiego di un mucoletico orale nel trattamento dell'otita sieromucose // Nuevo Arch. Ital. 1977; 5: 115-122.
40. Majima Y., Kurono Y., Hirakawa K., et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp // Auris Nasus Larynx. 2012; 39 (1): 38-47.
41. Овчинников А. Ю., Панякина М. А. Положительный опыт комплексного консервативного лечения острого и хронического гайморита в стадии обострения. Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология. 2010; 2: 84-90.
[Positive experience of complex conservative treatment of acute and chronic sinusitis in the acute stage. effective pharmacotherapy // Pulmonologiya I otorhinolaringologiya. 2010; 2: 84-90. (In Russ.)]
42. Тарасова Г. Д. Влияние Флюдитека на воспаление полости носа // Ринология. 2005; 2: 201.
[Tarasova G. D. Effect of Fluditec on inflammation of the nasal cavity // Ros. Rinologiya. 2005; 2: 201. (In Russ.)]
43. Тарасова Г. Д., Иванова Т. В., Протасов П. Г. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Российская оториноларингология. 2005; 6 (19): 77-81.
[Tarasova G. D., Ivanova T. V., Protasov P. G. Fluditec in the treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract // Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2005; 6 (19): 77-81. (In Russ.)]
44. Балысанская Г. Л., Люманова С. Р., Ланда Р. И. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей // Рос. оториноларингол. 2006; 6 (25): 84-86.
[Balysinskaya G. L., Lyumanova S. R., Landa R. I. Significance of mucoactive therapy in the treatment of acute sinusitis in children // Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2006; 6 (25): 84-86. (In Russ.)]
45. Allegre L., Cordaro C. I., Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial // Respiration. 1996; 63: 174-180.
46. Tatsumi K., Fukuchi Y. Carbocysteine improves quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Am. Geriatr. Soc. 2007; 55: 1884-1886.
47. Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T., et al. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Am. Geriatr. Soc. 2006; 54: 378-380.
48. Zheng J. P., Kang J., Huang S. G., et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study // Lancet. 2008; 371: 2013-2018.

Сведения об авторах:

Вёрткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru
Шамуилова Марина Милюкова, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; kafedrakf@mail.ru
Кнорринг Герман Юрьевич, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20/1; knorring@mail.ru

Information about the authors:

Arkadiy L. Vertkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru
Marina M. Shamilova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; kafedrakf@mail.ru
German Yu. Knorring, MD, Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation; 20/1 Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia; knorring@mail.ru

Поступила/Received 16.02.2023

Принята в печать/Accepted 20.02.2023