

Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом?

А. А. Зайцев

По мнению целого ряда авторов, кашель в настоящее время является едва ли не самой частой причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью [1–4]. Так, в Великобритании именно острый кашель, сопровождающий течение острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), ежегодно приводит порядка 12 млн больных к врачу [1–2].

Хронический кашель также составляет крайне важную проблему для практического здравоохранения в связи с тем, что порядка 11–18% жителей в различных странах мира предъявляют подобного рода жалобы [3–7]. Кроме того, известно, что хронический кашель является наиболее частым симптомом различных бронхолегочных заболеваний и обуславливает от 10% до 38% обращений за медицинской помощью к специалисту-пульмонологу [4]. В отношении хронических заболеваний респираторного тракта стоит отметить, что распространенность, например, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по данным современных эпидемиологических исследований достигает 4–15% среди взрослого населения развитых стран [8–9]. Так, по данным исследований BOLD, включившего около 10 тыс. респондентов из 12 стран, и PLATINO (963 респондента старше 40 лет) распространенность ХОБЛ составила 12% и от 8% до 19% в разных городах Южной Америки соответственно [10–11]. Учитывая полученные результаты, в настоящее время прогнозируется, что число больных ХОБЛ в мире достигает 600 млн человек. По данным исследования CARD диагноз ХОБЛ был установлен у 21,8% респондентов, что при математическом моделировании свидетельствует о том, что в России порядка 15,3% жителей (21 986 100 человек) страдают данным заболеванием [12].

Важной составляющей проблемы кашля являются экономические потери, ассоциированные в первую очередь с прямыми затратами на покупку лекарственных средств «от кашля» [13]. Например, в Великобритании расходы на лечение острого кашля составляют порядка 1 млн фунтов стерлингов ежегодно. В США годовые расходы на покупку безрецептурных препаратов для лечения кашля и устранения симптомов простуды достигают 3,6 млрд долларов.

Определение и общие лечебные подходы к ведению пациента с кашлем

Кашель — это защитный рефлекс, который способствует выведению избыточного секрета и инородных частиц из верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Рациональная противокашлевая терапия основывается в первую очередь на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля: отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета — слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.; интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. [3–4, 13].

Лечение кашля в первую очередь должно быть этиотропным, т. е. направленным на устранение причины кашля. Например, эффективная антибактериальная терапия пневмонии, обострения ХОБЛ/хронического бронхита, компенсация сердечной недостаточности, отмена препаратов, провоцирующих кашель, устранение контакта с аллергеном.

С целью ликвидации/уменьшения кашля используют два основных метода: фармакологический и немедикаментозный (рис.) [4, 13].



В целом ряде случаев регресса кашля можно добиться без применения лекарственных средств. В числе немедикаментозных методов следует упомянуть отказ от курения (позволяет уменьшить выраженность кашля у курильщиков, пациентов с ХОБЛ), повышенное потребление жидкости — «гидратация» у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями [14–15], обеспечение достаточной влажности воздуха в помещении, отмена провоцирующих кашель препаратов.

Собственно фармакологический метод лечения кашля предполагает назначение противокашлевых средств. Противокашлевые препараты включают две группы [4, 13, 16]:

- 1) лекарственные средства, подавляющие кашель в центральном или периферическом звене;
- 2) мукоактивные препараты.

Стоит заметить, что назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс (супрессанты кашля), может быть оправдано только в случае сухого кашля, значительно снижающего качество жизни пациента (кашель нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом) [13].

В свою очередь термин «мукоактивные препараты» объединяет целую группу различных лекарственных средств, позволяющих управлять кашлем через изменение количества и свойств бронхиального секрета — «протуссивная терапия» [13, 16].

Среди них выделяют три основные группы:

- мукокинетики — препараты, влияющие на реологические свойства (объем, вязкость, подвижность) преимущественно золевого компонента бронхиального секрета;
- муколитики — препараты, влияющие на реологические свойства (вязкость, эластичность, адгезивность) преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета;
- мукорегуляторы — лекарственные средства, изменяющие продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов.

К этим трем группам примыкают стимуляторы мукоцилиарного клиренса — препараты, восстанавливающие или поддерживающие функциональную активность цилиарных клеток слизистой бронхов. Как правило, они обладают бронхолитическим действием.

Мукоактивная терапия

Протуссивная терапия применяется у пациентов с продуктивным кашлем (т. е. с кашлем с экспекторацией мокроты). Мукоактивная терапия является важной составляющей лечения больных с хроническими заболеваниями органов дыхания (в первую очередь ХОБЛ и бронхоэктазы).

Классификация мукоактивных лекарственных средств представлена в табл.

Классификация мукоактивных препаратов				Таблица
I. Муколитические препараты	Действующие в просвете бронхов	На Дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеинов мокроты	Ацетилцистеин, эрдостеин	
		На пептидные связи молекул белка и нуклеиновые кислоты	Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дорназа альфа)	
	Нормализующие внутриклеточное образование бронхиального секрета		Секретолитики (амброксол, бромгексин)	
			Мукорегуляторы (карбоцистеин)	
II. Мукокинетики	Рефлекторного действия		Препараты растительного происхождения (корень солодки, алтея, первоцвета, листья плюща и др.)	
	Прямого действия	Местные регидранты и секреторетики	Растворы NaCl, натрия гидрокарбонат, натрия бензоат, аммония хлорид	
		Действующие непосредственно на бронхиальные железы	Капия йодид, натрия йодид, гвайфенезин, терпингидрат	
III. Комбинированные препараты (бромгексин, сальбутамол, гвайфенезин)				
IV. Стимуляторы мукоцилиарного клиренса (сальбутамол и др.)				

Мукокинетики (отхаркивающие средства) разделяются по механизму действия на препараты прямого и рефлекторного действия. Следует отметить, что эта группа препаратов никогда не подвергалась серьезному клиническому изучению и терапевтическая ценность их неочевидна [13, 16]. Кроме того, мукокинетики рефлекторного действия (корень солодки, алтея, трава термопсиса) в дозах, достаточных, чтобы значительно усилить секрецию, могут вызывать ряд нежелательных реакций — тошноту, рвоту, бронхоспазм. Поэтому в настоящее время мукокинетики в значительной мере вытеснены гораздо более эффективными и безопасными муколитическими препаратами.

Муколитики различаются по своему действию на бронхиальный секрет [3–4, 13, 16], среди данной группы препаратов выделяют:

- 1) средства, реализующие свой эффект преимущественно в просвете бронхов;
- 2) препараты, нормализующие образование бронхиального секрета.

К препаратам, нормализующим образование бронхиального секрета, относят бромгексин и амброксол, а также мукорегулятор — карбоцистеин. Стоит заметить, что собственно бромгексин является пролекарством и в организме метаболизируется с образованием активного метаболита — амброксола, который и определяет основные эффекты препарата. Препараты данной группы оказывают смешанное, как муколитическое, так и секретомоторное, действие [13, 16–17]. Они повышают активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, вследствие чего происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Происходит восстановление мукоцилиарного клиренса за счет стимуляции выработки нейтральных полисахаридов и сурфактанта. Амброксол является активным метаболитом бромгексина и потому обладает более выраженным мукоактивным действием. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (у бромгексина — 20%). Кроме того, при пероральном приеме действие амброксола начинается через 30 мин и продолжается в течение 6–12 ч. Амброксол оказывает влияние на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов. Секрет разжижается путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, одновременно улучшается выделение секрета. Кроме того, амброксол способен оказывать противовоспалительный эффект [18]. Препарат обладает разнообразием лекарственных форм и может применяться парентерально, per os или ингаляционно. Наличие формы в виде капсул с медленным высвобождением позволяет принимать лекарственное средство один раз в сутки.

Карбоцистеин обладает одновременно мукорегулирующим и муколитическим эффектами [4, 13, 16]. Механизм действия препарата связан с активацией сиаловой трансферазы бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов и нормализацией соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета (восстановление вязкости и эластичности слизи), что роднит его с муколитиками [16]. Собственно мукорегуляторное действие заключается в уменьшении в слизистой бронхов при патологии избыточного количества бокаловидных клеток и снижении количества вырабатываемого ими секрета, что реализуется при длительном применении препарата. Применение карбоцистеина сопровождается увеличением секреции IgA. Действие препарата реализуется на всем протяжении респираторного тракта (полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути), имеющего сходное строение эпителия и наличие бокаловидных клеток. Карбоцистеин выпускается только в формах для перорального применения (таблетки, капсулы, сироп).

Группу препаратов, действующих в просвете бронхов, составляют тиолсодержащие лекарственные средства (ацетилцистеин и эрдостеин) и протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, дорназа альфа). В отношении последних необходимо отметить, что использование ферментных препаратов нередко сопровождается аллергическими реакциями, усугублением бронхиальной обструкции, усилением деструкции межальвеолярных перегородок при дефиците α 1-антитрипсина, что потенцирует развитие центриацинарной эмфиземы легких. В связи с этим они в настоящее время не используются в клинической практике, за исключением дорназы альфа. Дорназа альфа способна разрушать внеклеточную ДНК, содержащуюся в вязком бронхиальном секрете больных муковисцидозом, и ее применение зарезервировано только для этой категории больных. При этом применение дорназы альфа у пациентов с бронхоэктазами, не обусловленными муковисцидозом, вопреки сложившейся практике не рекомендуется [19].

Муколитическое действие тиолсодержащих препаратов (ацетилцистеин, эрдостеин) реализуется в просвете

бронхов и основывается на наличии сульфгидрильных SH-групп, которые разрывают дисульфидные связи мукополисахаридов мокроты, делая ее менее вязкой. Ацетилцистеин характеризует многообразие лекарственных форм, что позволяет использовать препарат перорально, ингаляционно, интратрахеально, внутривенно и внутримышечно. Стоит отметить, что при длительном приеме ацетилцистеина может снижаться продукция лизоцима и секреторного иммуноглобулина А, также следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом.

Помимо муколитического эффекта, тиолсодержащие препараты обладают выраженным прямым (за счет сульфгидрильных групп) и непрямым (за счет активации синтеза глутатиона) антиоксидантным действием. Выраженная антиоксидантная направленность данных мукоактивных средств является весьма перспективной, так как снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, у которых активированы окислительные процессы и снижена антиоксидантная активность [3].

В данном контексте особое внимание следует уделить муколитическому, содержащему две сульфгидрильные группы, эрдостеину [4, 13]. Эрдоистеин является пролекарством, он быстро и активно метаболизируется в печени с образованием трех активных метаболитов, которые обладают муколитическими и антиоксидантными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыв дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции [4, 20–22].

Фармакокинетика эрдостеина свидетельствует о том, что после его приема в дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч [23], время полувыведения препарата составляет более 5 часов. Оптимальная суточная доза составляет 600 мг/сут, разделенная на 2 приема (по 300 мг). Максимальная суточная доза может составлять 900 мг (например, при обострении ХОБЛ). По данным исследований эффективное влияние на объем мокроты, ее вязкость, выраженность кашля становится значительным на 3-й день лечения; средняя продолжительность терапии составляет около 7 суток [21].

Эрдостеин способен повышать концентрацию антибиотиков — амоксициллина и кларитромицина — в бронхиальном секрете, не влияя на их концентрацию в сыворотке крови, и усиливает эффективность лечения по сравнению с антибактериальной терапией в сочетании с плацебо [24–25].

Учитывая тот факт, что эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому, проходя через желудок, препарат не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, т. е. априори обладает хорошим профилем безопасности [21]. Не получено данных о взаимодействии эрдостеина с другими препаратами [20]. Согласно результатам ряда исследований, эрдостеин безопасен при лечении пожилых больных, в случае умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности. Стоит помнить, что при тяжелой печеночной недостаточности, а также при снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в 2 раза [20].

Важной особенностью эрдостеина является его способность оказывать выраженный антиоксидантный эффект, а именно подавлять окислительные процессы в дыхательных путях, развивающиеся при остром и хроническом воспалении, и таким образом оказывать противовоспалительное действие [26–27]. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов [28–29].

Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигаретного дыма, приводящего к инактивации α 1-антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется α 1-антитрипсином, то она ведет к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы.

Кроме того, эрдостеин увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке дыхательных путей у больных с хроническими заболеваниями дыхательных путей, а также снижает подавляющее действие табачного дыма на функции гранулоцитов.

Другим интересным свойством эрдостеина является его прямое антиадгезивное действие, опосредуемое за счет разрушения молекулы белка пилина на поверхности бактериальной клетки, необходимого для прикрепления бактерии к эпителию дыхательных путей [30].

Эффективность эрдостеина изучалась в целом ряде хорошо организованных рандомизированных исследований, в том числе плацебо-контролируемых протоколах. Так, в работе G. Ricevuti с соавт. применение препарата у пациентов с обострением хронического бронхита приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо [31].

Авторитетный метаанализ [32], включивший 15 рандомизированных исследований (1046 больных хроническим бронхитом/ХОБЛ), продемонстрировал, что эрдостеин быстрее по сравнению с плацебо и другими мукоактивными

препаратами приводил с уменьшению выраженности клинических симптомов обострения. Так, частота кашля и его интенсивность уменьшились на 81% и 70% соответственно, что по сравнению с таковыми при приеме пациентами плацебо оказалось значительно лучше. По мнению исследователей, эффективность эрдостеина оказалась более высокой по сравнению с действием других муколитиков. В исследовании А. Bisetti с соавт. [33] терапия эрдостеином сопровождалась уменьшением интенсивности и частоты кашля, вязкости мокроты по сравнению с плацебо. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у больных с обострением ХОБЛ [34] показало, что у пациентов, принимавших эрдостеин, на 10-е сутки терапии определялись значительно меньшие концентрации С-реактивного белка и фибриногена. Кроме того, было отмечено более быстрое разрешение симптомов обострения в группе эрдостеина по сравнению с плацебо. Исследователями был сделан вывод о противовоспалительном эффекте препарата, оказывающего положительное влияние на купирование симптомов обострения ХОБЛ.

Мукоактивный, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты, оказываемые эрдостеином, наиболее ярко находят свое отражение в длительной терапии пациентов с хроническим бронхитом (ХБ)/ХОБЛ [35]. Стоит заметить, что предпосылки к масштабным исследованиям эрдостеина при ХОБЛ предопределили данные, говорящие о том, что наличие постоянного продуктивного кашля у данной категории больных ассоциировано как с более быстрым темпом прогрессирования заболевания, так и с повышенным риском развития обострений, которые в свою очередь определяют прогноз больного [36–37, 44]. В настоящее время на основании целого ряда исследований доказано, что гиперпродукция мокроты является одним из важных факторов развития заболевания, а также предиктором развития частых обострений заболевания и летальности [38–40, 44].

Применение эрдостеина у больных ХБ/ХОБЛ способно оказывать положительное влияние на частоту обострений [22, 41]. Например, в исследовании М. Fioretti с соавт. в группе больных, принимавших эрдостеин, количество обострений было значительно меньше по сравнению с плацебо — 48,9% и 12,6% соответственно [42].

В другом исследовании, продолжительностью 8 месяцев, было продемонстрировано, что прием эрдостеина сопровождался значительно меньшим числом обострений заболевания и ассоциированных с ними госпитализаций по сравнению с плацебо [43]. Общая продолжительность пребывания в стационаре у пациентов, принимавших эрдостеин, составила 70 суток, тогда как в группе плацебо этот показатель составил 163 дня. По результатам исследования применение эрдостеина сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ на 36,9%, уменьшением длительности госпитализаций на 57%. Очень важно, что в ходе исследования было показано достоверное улучшение легочной функции, переносимости физической нагрузки и качества жизни на фоне лечения эрдостеином по сравнению с плацебо [43].

Важно, что во всех исследованиях авторы отмечают хорошую переносимость препарата, сравнимую с таковой при приеме плацебо и других муколитиков [32]. Это важно, так как в случае ведения больных ХОБЛ с продуктивным кашлем и частыми обострениями заболевания требуется длительный прием препарата [43–44]. Весьма интересными являются результаты плацебо-контролируемого исследования RESTORE [45], в котором больные ХОБЛ принимали эрдостеин (600 мг в сутки) или плацебо в течение 12 месяцев. Оказалось, что использование препарата приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести 24,6%.

Таким образом, данные исследований свидетельствуют о том, что длительная терапия эрдостеином в дозе 600 мг в сутки у пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению качества жизни и уменьшению числа обострений заболевания.

В заключение необходимо отметить, что перспективы применения эрдостеина в России связаны с появлением «на горизонте» отечественного препарата (Эльмуцин), что, очевидно, существенно расширяет возможности практического врача при назначении мукоактивной терапии.

Литература

1. Morice A. Epidemiology of cough // *Pulm Pharmacol Ther.* 2002; 15: 253–259.
2. Morice A., McGarvey L., Pavord I. et al. Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax.* 2006; 61: 1–24.
3. Чучалин А. Г., Амбросимов В. Н. Кашель. М.: Изд. «Эхо», 2012. 128 с.
4. Зайцев А. А., Оковитый С. В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // *Терапевтический архив.* 2014. Т. 86. № 12. С. 85–91.
5. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England // *Respir Med.* 1992; 86: 143–149.
6. Lundback B., Nystrom L., Rosenhall L. et al. Obstructive lung disease in northern Sweden: respiratory symptoms assessed in a postal survey // *Eur Respir J.* 1991; 4: 257–266.
7. Cerveri I., Accordini S., Corsico A. et al. Chronic cough and phlegm in young adults // *Eur Respir J.* 2003; 22 (3): 413–417.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2018. Доступно на <http://goldcopd.org/gold-reports/>.

9. *Fuhrman C., Delmas M.* Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in France // *Rev Mal Respir.* 2010; 27 (2): 160–168.
10. *Buist A.* International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750.
11. *Menezes A.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study // *Lancet.* 2005; 366 (9500): 1875–1881.
12. *Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N.* Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int J COPD.* 2014; 9: 963–974.
13. *Зайцев А. А., Оковитый С. В., Крюков Е. В.* Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2015.
14. *Зайцев А. А.* Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // *РМЖ.* 2009; Т. 17. № 23: 1525–1529.
15. *Зайцев А. А., Синопальников А. И.* Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum.* 2008; Т. 10. № 10: 80–86.
16. *Оковитый С. В., Анисимова Н. А.* Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // *Русский медицинский журнал.* 2011; № 23: 1150–1158.
17. *Клячкина И. Л.* Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле // *Consilium Medicum.* 2007; т. 9, № 1.
18. *Beeh K. M., Beier J., Esperester A., Paul L. D.* Antiinflammatory properties of ambroxol // *Eur J Med Res.* 2008; 13: 12: 557–562.
19. *Зайцев А. А., Моисеев С. В.* Бронхоэктазы, не обусловленные муковисцидозом: эпидемиология, диагностика и лечение // *Клиническая фармакология и терапия.* 2017. Т. 26. № 5. С. 19–24.
20. *Balsamo R., Lanata L., Egan C. G.* Mucoactive drugs // *Eur. Respir. Rev.* 2010. Vol. 19. № 116. P. 127–133.
21. *Moretti M.* Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease // *Expert Rev Respir Med.* 2007; 1: 307–316.
22. *Moretti M.* Erdosteine: its relevance in COPD treatment // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009. Vol. 5. P. 333–343.
23. *Savu S., Mitrea M., Silvestro L., Mancini C.* HPLC with on-line mass spectrometry detection applicable to elucidate erdosteine metabolism // *Int J Clin Pharm Ther.* 2000. Vol. 38. P. 415–417.
24. *Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al.* Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 585–590.
25. *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. Vol. 47. P. 208–214.
26. *Dal Negro R.* Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects // *Lung.* 2008; 186: 70–73.
27. *Rahman I.* Pharmacological antioxidant strategies as therapeutic interventions for COPD // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822. № 5. P. 714–728.
28. *Cogo R.* Erdosteine: a new therapeutic weapon beyond the PEACE // *Trends in Medicine.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 133–142.
29. *Moretti M., Marchioni C.* An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research // *Pharmacol Res.* 2007; 55: 249–254.
30. *Braga P. C., Dal Sasso M., Sala M. T., Gianelle V.* Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness // *Arzneimittelforschung.* 1999. Vol. 49. № 4. P. 344–350.
31. *Ricevuti G., Nazzone A., Uccelli E. et al.* Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis // *Thorax.* 1988. Vol. 43. P. 585–590.
32. *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. Vol. 23. № 2. P. 135–144.
33. *Bisetti A., Mancini C.* Mucolytic activity of erdosteine double blind clinical trial vs placebo // *Arch. Med. Inter.* 1995; 47: 89–97.
34. *Bianchi B., Ballabio M., Moretti M.* Effects of erdosteine on serum biomarker concentrations at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 378.
35. *Авдеев С. Н.* Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2014. № 2. С. 100–108.
36. *Burgel P.-R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al.* Cough and spu- tum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // *Chest.* 2009; 135: 975–982.
37. *Speizer F. E., Fay M. E., Dockery D. W. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U. S. cities // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (3): 49–S55.
38. *Prescott E., Lange P., Vestbo J.* Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection // *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
39. *Vestbo J., Prescott E., Lange P.* Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1530–1535.
40. *De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al.* Incidence of chron- ic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 32–39.
41. *Dal Negro R., Visconti M., Tognella S., Micheletto C.* Erdosteine affects eicosanoid production in COPD // *Int J Clin*

- Pharmacol Ther. 2011; 49: 41–45.
42. *Fioretti M., Bandera M.* Prevention of exacerbation in chronic bronchitis patients with erdosteine // *Med. Praxis.* 1991. Vol. 12. № 4. P. 219–227.
43. *Moretti M., Bottrighi P., Dallari R.* et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The equalife study // *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004, 30: 143–152.
44. *Синопальников А. И., Зайцев А. А.* Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких // *Лечащий Врач.* 2009. № 10. С. 45–49.
45. *Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M.* et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study // *Eur Respir J.* 2017; 12; 50 (4).
-

А. А. Зайцев, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко МО РФ, Москва

Контактная информация: a-zaicev@yandex.ru

Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом?/ А. А. Зайцев

Для цитирования: *Лечащий врач* № 10/2018; Номера страниц в выпуске: 22-27

Теги: дыхательные пути, воспаление, мукокинетики, муколитики
