



Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии

А.А. Зайцев^{✉1-3}, Е.А. Филон¹, Ю.И. Сторожева¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ клинической эффективности, безопасности применения эрдостеина в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) мукоактивной терапией у больных острым бронхитом (ОБ) у взрослых.

Материалы и методы. В наблюдательную программу включены 100 взрослых больных ОБ, 50 из них (1-я группа) получали эрдостеин, 2-ю группу составили также 50 пациентов, получавших ацетилцистеин, бромгексин и другие муколитики (реальная клиническая практика). Оценивали следующие показатели: выраженность кашля, среднее время разрешения ночного и дневного кашля, удовлетворенность лечением, концентрация NO (оксида азота) в выдыхаемом воздухе, уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Результаты. Средняя длительность купирования выраженного дневного кашля, требующего продолжения терапии, в 1-й группе составила 3,7±0,46 дня, ночного кашля – 1,14±0,94 дня. Во 2-й группе дневной кашель купировался за 3,8±0,4 дня, ночной – за 1,08±0,7 дня. Длительность мукоактивной терапии в 1-й группе была 5,32±0,82 дня, во 2-й группе – 8,5±1,4 дня ($p<0,05$). Число больных ОБ со значительным уменьшением выраженности продуктивного кашля (1 балл по шкале тяжести кашля) на 6-е сутки от начала лечения в 1-й группе (эрдостеин) составило 32 (64%), во 2-й группе – 27 (54%). Удовлетворенность лечением была выше в группе принимавших эрдостеин: по показателям «очень удовлетворен» и «крайне удовлетворен» лидировали пациенты 1-й группы – 42 по сравнению со 2-й, где данные позиции отметили 28 больных. Уровень СРБ у пациентов с ОБ в 1-й группе составил 24,7±21,24 мг/л, во 2-й – 16,37±16,5 мг/л, что свидетельствует о вирусной этиологии процесса и отсутствии необходимости в назначении антимикробных препаратов. Впервые в российской практике определялись уровень ИЛ-6, который в 1-й группе составил 10,3±6,7 пк/мл, во 2-й – 10,03±3,94 пк/мл; уровень выдыхаемого NO в 1-й группе – 16,5±5,1 ppb, во 2-й группе – 14,9±4,6 ppb (норма – до 25 ppb). Эти показатели на фоне проводимой мукоактивной терапии к 6-м суткам снижались до нормальных значений.

Заключение. Полученные данные расширяют наше понимание нозологии ОБ у взрослых. Получены новые результаты о роли СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе при ОБ. Применение эрдостеина сопровождалось значимым мукоактивным действием в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ОБ по сравнению с группой сравнения и в более короткие сроки.

Ключевые слова: острый бронхит, мукоактивная терапия, эрдостеин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, NO в выдыхаемом воздухе

Для цитирования: Зайцев А.А., Филон Е.А., Сторожева Ю.И. Острый бронхит – современные возможности мукоактивной терапии. Терапевтический архив. 2023;95(11):943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy

Andrey A. Zaytsev^{✉1-3}, Ekaterina A. Filon¹, Yulia I. Storozheva¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Analysis of the clinical effectiveness and safety of erdoesteine use in comparison with standard (real practice) mucoactive therapy in patients with acute bronchitis (AB) in adults.

Materials and methods. The observational program included 100 adult patients with AB, 50 of them (group 1) received erdoesteine, the group 2 also included 50 patients who received acetylcysteine, bromhexine and other mucolytics (real clinical practice). The following were assessed: cough severity, average time for resolution of night and daytime cough, satisfaction with treatment, NO concentration in exhaled air, levels of C-reactive protein (CRP) and interleukin-6 (IL-6).

Results. The average duration of relief of severe daytime cough requiring continued therapy was: in group 1 – 3.7±0.46 days, night cough – 1.14±0.94 days. In the second group, daytime cough was relieved in 3.8±0.4 days, night cough – 1.08±0.7 days. The duration of mucoactive therapy in group 1 was 5.32±0.82 days, in group 2 this figure was 8.5±1.4 days ($p<0.05$). The number of AB patients with a significant reduction in the severity of productive cough (1 point on cough severity scale) on the 6th day from the beginning of treatment in group 1 (erdoesteine) amounted to 32 (64%), in group 2 – 27 (54%). Satisfaction with the treatment was higher in the group receiving erdoesteine: according to the indicators "very satisfied" and "extremely satisfied" the patients of the group 1 – 42 – were the leaders in comparison with the group 2, where these positions were marked by 28 patients. The level of CRP in patients with AB in group 1 was 24.7±21.24 mg/l, in group 2 – 16.37±16.5 mg/l, which indicates the viral etiology of the process and no need in the prescription of antimicrobial drugs. For the first time in Russian practice, the following were determined: the level of IL-6, which in the group 1 was 10.3±6.7 pc/ml; in the group 2 – 10.03±3.94 pc/ml; the level of exhaled NO in group 1 was 16.5±5.1 ppb, in group 2 – 14.9±4.6 ppb (the norm is up to 25 ppb). These indicators, against the background of mucoactive therapy, decreased to normal values by 6th day.

Conclusion. The findings expand our understanding of AB in adults. New results have been obtained on the role of CRP, IL-6 and NO in exhaled air during AB. The use of erdoesteine was accompanied by a significant mucoactive effect in the form of a pronounced regression of cough in patients with AB compared to the comparison group in shorter term.

Keywords: acute bronchitis, mucoactive therapy, erdoesteine, C-reactive protein, interleukin-6, NO in exhaled air

For citation: Zaytsev AA, Filon EA, Storozheva Yul. Acute bronchitis – modern possibilities of mucactive therapy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):943–950. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202470

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», вед. науч. сотр. ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉ **Andrey A. Zaytsev.** E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Введение

Острый бронхит (ОБ) относится к весьма распространенным процессам в амбулаторной практике и, вероятно, к наиболее частым процессам, при которых наблюдаются различные диагностические и фармакотерапевтические проблемы [1–5]. С одной стороны, ОБ является клинически понятным диагнозом с острым началом, наличием симптомов, обусловленных поражением верхних и нижних дыхательных путей, а также симптомов интоксикации различной степени выраженности. Основной симптом ОБ – кашель, который начинается, как правило, в течение первых 2 дней с момента заболевания и носит продуктивный характер [1–4]. Воздействие вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, повышением продукции слизи и нарушением мукоцилиарного клиренса [1–5]. Однако проблему для практической медицины составляет то, что этиология ОБ в подавляющем числе случаев связана с респираторными вирусами, среди которых фигурируют респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, коронавирусы (но не вирус SARS-CoV-2), аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, а также риновирусы [4–6]. Бактериальные возбудители, а именно *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, а также *Bordetella pertussis*, встречаются редко (в 3–5%) [6] и с клинической точки зрения характеризуются продолжительным кашлем (более 14 дней), что служит четким критерием для обследования пациента на предмет инфицирования данными микроорганизмами (полимеразная цепная реакция, серологические методы).

С учетом того, что ОБ – заболевание вирусной этиологии, применение антибиотиков не рекомендовано [4, 5, 7]. Вместе с тем реальная клиническая практика изобилует примерами их назначения для терапии ОБ. Очевидно, что для исправления данной ситуации нужно проведение масштабных образовательных программ как среди врачей, так и пациентов, использование широкой практики определения в крови уровня С-реактивного белка – СРБ (на основании данного показателя принимается решение о дообследовании пациента и возможном назначении антибактериальных препаратов) и, что крайне важно, внедрение принципов рациональной симптоматической терапии [8]. Это необходимо, поскольку ведение больных ОБ в амбулаторной практике помимо неоправданной антибиотикотерапии характеризуется использованием нестероидных противовоспалительных препаратов в высоких дозах, нерациональным широким применением бронхолитиков, препаратов с недоказанной противовирусной активностью и пр. [5, 9], тогда как основа лечения ОБ – назначение мукоактивных препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты [4, 8, 10]. Выбор мукоактивного препарата при ОБ должен проводиться индивидуально с учетом механизма действия, риска возникновения побочных эффектов, наличия сопутствующей патологии и возможных противопоказаний.

Отдельной строкой следует выделить использование при ОБ муколитика эрдостеина, обладающего дополнительными/плейотропными свойствами: антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным (интер-

лейкины: ИЛ-1 β , 6, 8, фактор некроза опухоли α и др.) [8]. Эрдостеин – муколитический препарат смешанного действия (муколитик, мукокинетик, мукорегулятор), содержащий 2 сульфидрильные группы, которые освобождаются в процессе метаболизма. В результате образуется 3 активных метаболита, которые обладают муколитическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Механизм влияния на мукоцилиарный клиренс опосредуется за счет снижения вязкости мокроты (разрыва дисульфидных мостиков), усиления секреторной функции эпителия дыхательных путей, стимуляции моторной функции. Есть данные об умеренном противокашлевом эффекте препарата, что, с одной стороны, не препятствует отхождению мокроты, с другой – может объясняться влиянием на гиперреактивность дыхательных путей за счет противовоспалительного эффекта и изменения вязкости мокроты [8, 24]. Благодаря сульфидрильным группам у эрдостеина присутствует антиоксидантное действие за счет снижения образования активных форм кислорода [11, 12]. Эрдостеин увеличивает концентрацию иммуноглобулина класса А в слизистой оболочке дыхательных путей, оказывая иммуномодулирующее действие. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что эрдостеин за счет двух сульфидрильных групп обладает более высокой активностью по воздействию на мукоцилиарный клиренс; в обычных дозах препарат способен оказывать антиоксидантный эффект. Так, согласно данным исследований, эффективное влияние на объем мокроты, ее вязкость, выраженность кашля начинает проявляться с первого дня применения и становится значительным уже на 3-й день лечения [13, 14].

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 [8]. Фармакокинетика эрдостеина свидетельствует о том, что после его приема в дозе 300 мг максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1 ч, время полувыведения препарата составляет более 5 ч. Оптимальная суточная доза составляет 600 мг/сут, разделенная на 2 приема (по 300 мг). Максимальная суточная доза может составлять 900 мг. По результатам целого ряда исследований, эрдостеин безопасен при лечении пожилых больных, в случае умеренно выраженной почечной и печеночной недостаточности не требуется корректировка доз. Однако стоит помнить о том, что при тяжелой печеночной недостаточности, а также при снижении клиренса креатинина до 25 мл/мин и менее рекомендовано уменьшать дозу эрдостеина в 2 раза.

Важная особенность эрдостеина – 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. При этом признается, что антиоксидантная активность эрдостеина выше, чем у других представителей тиолов (ацетилцистеина – НАС, карбоцистеина). Интересно, что это свойство эрдостеина может быть реализовано в качестве защитного эффекта от повреждающего действия сигарет-

Информация об авторах / Information about the authors

Филон Екатерина Александровна – врач-пульмонолог
ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Ekatерina A. Filon

Сторожева Юлия Ивановна – врач-терапевт
ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Yulia I. Storozheva

ного дыма, приводящего к инактивации $\alpha 1$ -антитрипсина. Данный белок, вырабатываемый печенью, контролирует активность эластазы, которую вырабатывают нейтрофилы в ответ на воспаление. Если ее активность не контролируется $\alpha 1$ -антитрипсином, то она приводит к разрушению межальвеолярных перегородок и возникновению эмфиземы.

Эрдостеин способен оказывать противовоспалительное действие. В работах, посвященных хроническому бронхиту (ХБ), показано, что в случае терапии эрдостеином в бронхиальном секрете больных снижается концентрация выдыхаемого NO (оксида азота) и реактивных продуктов кислорода и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и 8, фактора некроза опухоли α) [15, 16]. Очевидно, что такое воздействие эрдостеина может быть полезным и для пациентов с ОБ. Другим интересным свойством эрдостеина является его прямое антиадгезивное действие в отношении микроорганизмов, опосредуемое за счет разрушения молекулы белка пилина на поверхности бактериальной клетки, необходимого для прикрепления бактерии к эпителию дыхательных путей, что потенциально может снижать риск бактериальных осложнений.

Эффективность эрдостеина изучалась в целом ряде хорошо организованных рандомизированных исследований, в том числе плацебо-контролируемых протоколов. Так, в работе G. Ricevuti и соавт. применение препарата у пациентов с обострением ХБ приводило к более быстрому регрессу клинических симптомов обострения по сравнению с плацебо [17]. В прямом сравнительном исследовании A. Zanasi и соавт. показано, что характер мокроты и ее количество при применении эрдостеина изменяется уже на следующие сутки после начала терапии пациентов со значительными различиями по сравнению с NAC [13]. В плацебо-контролируемом исследовании RESTORE [18], в котором пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с обострениями в анамнезе принимали эрдостеин (600 мг/сут) или плацебо в течение 12 мес, оказалось, что использование препарата приводит к значительному снижению частоты обострений – на 19,4%. Эрдостеин также значительно уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести (на 24,6%).

В то же время можно сказать, что действие эрдостеина изучалось в основном только при хронических процессах, сопровождаемых длительным продуктивным кашлем, – ХБ, ХОБЛ, так как учеными ведется активный поиск возможных фармакологических подходов, влияющих на течение этих заболеваний. Однако перспективные многогранные свойства эрдостеина открывают немало возможностей при его использовании у больных с остро возникшим продуктивным кашлем (ОБ у взрослых). Таких результатов в доступной литературе не найдено, что и послужило толчком к разработке наблюдательной программы по оценке применения эрдостеина при ОБ у взрослых в сравнении с реальной клинической практикой. Стоит также отметить практическую ценность данной программы, связанную с повседневной деятельностью врачей-терапевтов, что позволит в будущем планировать образовательные мероприятия, алгоритмы фармакотерапии, посвященные ведению больных ОБ.

Цель – анализ клинической эффективности, безопасности применения мукоактивной терапии эрдостеином (Эльмуцин®) в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) терапией у больных ОБ.

Задачи:

1. Оценить сравнительную клиническую эффективность применения препарата эрдостеин (Эльмуцин®)

в сравнении со стандартной (реальная клиническая практика) мукоактивной терапией больных ОБ.

2. Оценить и провести сравнительный анализ безопасности используемых режимов мукоактивной терапии больных ОБ.
3. Оценить удовлетворенность терапией среди пациентов с ОБ.

Материалы и методы

В программу наблюдения включали пациентов при наличии следующих критериев: возраст от 18 до 75 лет; подтвержденный медицинской документацией диагноз ОБ; наличие продуктивного кашля, требующего назначения мукоактивной терапии; согласие (устное) на участие в программе и согласие заполнять дневники пациента.

Пациент не может участвовать в программе при наличии любого из следующих критериев исключения: несоответствие критериям включения; непереносимость компонентов, входящих в состав препаратов для мукоактивной терапии; тяжелое состояние, требующее направления в отделение реанимации и интенсивной терапии; имеющие клиничко-рентгенологические признаки пневмонии или наличие другой инфекции, способной изменить клиническое течение заболевания и/или оценку клинической эффективности терапии; наличие сопутствующей патологии, изменяющей, по мнению исследователя, естественное течение заболевания, влияющей на результат терапии (черепно-мозговая травма, застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет и пр.); беременность или риск наступления беременности, кормление грудью; злоупотребление алкоголем, признаки наркотической зависимости.

В программу включены 100 пациентов с ОБ, отобранных согласно критериям включения и исключения. Для анализа больные ОБ разделены на группы: 1-я группа – лечение эрдостеином (Эльмуцин®), 2-я группа – стандартная мукоактивная терапия (реальная клиническая практика). Для разделения на группы использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в наблюдательную программу пациенту присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные (1, 3, 5-й и так далее больной) составили 1-ю группу – лечение эрдостеином; четные (2, 4, 6-й и так далее больной) вошли во 2-ю группу (т.е. проводилось лечение с использованием муколитиков, выбранных врачом для данной клинической ситуации, – реальная практика). В 1 и 2-ю группы вошли по 50 пациентов.

Назначение дополнительных мукоактивных препаратов в группах не допускалось. Оценивались выраженность кашля по шкале тяжести кашля (табл. 1). Скорость разрешения ночного и дневного кашля составляла 1 сут. В рамках программы оценивались такие показатели, как концентрация NO в выдыхаемом воздухе при рандомизации и на 6-е сутки наблюдения, уровень СРБ также при рандомизации и на 6-е сутки наблюдения и уровень ИЛ-6 в указанные периоды. Кроме того, на 6–7-е сутки оценивалась общая удовлетворенность принимаемым препаратом.

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии продуктивного кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов.

График оценочных визитов программы был следующим:

Визит 1 – включение в программу, оценка критериев включения, регистрация демографических данных (воз-

Таблица 1. Шкала тяжести кашля

Table 1. Cough severity scale

Характеристика кашля	Балл
<i>Дневной кашель</i>	
Нет кашля	0
Единичные (1–2) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более 2 раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
<i>Ночной кашель (во время сна)</i>	
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

раст, пол); оценка медицинского анамнеза, регистрация сопутствующих заболеваний и проводимой терапии; осмотр пациента, определение основных физиологических показателей (частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления, аксиллярной температуры тела); оценка симптомов ОБ; оценка выраженности кашля по шкале тяжести; получение результатов исследований – NO в выдыхаемом воздухе; забор крови для определения стандартных показателей, дополнительно исследование СРБ количественным способом и ИЛ-6; назначение мукоактивной терапии; назначение дополнительной терапии (анальгетик-антипиретик и пр.).

Визит 2 (4-е сутки) – оценка выраженности кашля по шкале тяжести (динамика по сравнению с визитом 1); оценка нежелательных явлений (НЯ); оценка эффективности терапии (первичная конечная точка).

Визит 3 (6–7-е сутки) – оценка клинической эффективности лечения. Мероприятия на данном этапе включали оценку выраженности кашля (динамика по сравнению с визитом 2); регистрацию НЯ; оценку эффективности терапии (вторичная конечная точка); получение результатов исследований – NO в выдыхаемом воздухе; забор крови для определения стандартных показателей и исследование СРБ и ИЛ-6; заполнение опросника удовлетворенности лечением (пациент) и оценку его специалистом.

Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ описательной статистики в Microsoft Excel 2021. Изучаемые показатели представлены в виде среднего с вычислением стандартного отклонения. Повизитное сравнение при наличии разницы осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены в виде количества (процента в группе), их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Таблица 2. Клинические-лабораторные показатели пациентов с ОБ по группам

Table 2. Clinical and laboratory indicators of patients with acute bronchitis by groups

Показатель	Группа	
	1-я (эрдостеин), n=50	2-я (реальная клиническая практика), n=50
Возраст, лет	19,9±1,27	20,8±1,36
Курение, абс./%	31/62	28/56
Температура тела, выше 38,5°C	17/34	19/38
Время до появления продуктивного кашля, дни	1,4±0,69	1,42±0,73
Гнойная мокрота, абс./%	13/26	17/34
Интенсивность кашля, балл	2,02±0,14	2,3±0,46
Общая слабость, балл	1,76±0,07	1,64±0,06
Гемоглобин, г/л	141,2±10,8	148,8±10,56
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,98±3,06	8,09±2,61
СРБ, мг/л	24,7±21,24	16,37±16,5
ИЛ-6, пк/мл	10,3±6,7	10,03±3,94
NO в выдыхаемом воздухе, ppb	16,5±5,1	14,9±4,6

Результаты и обсуждение

С учетом простой рандомизации исследуемые группы, получающие различную муколитическую терапию, оказались идентичны по возрасту и гендерному распределению (табл. 2). Возраст включенных в 1-ю группу пациентов, получающих эрдостеин, составил 19,9±1,27 года, во 2-ю – 20,8±1,36 года. Все включенные в программу пациенты с ОБ – мужчины. Сопутствующей патологии, оказывающей влияние на течение ОБ у всех пациентов, не зарегистрировано. Курильщиками были 31 пациент из 1-й группы, 28 больных – во 2-й, при этом стаж курения составлял от 0 до 3 лет. С учетом более ранних показателей, где частота курения не превышала 30% в исследуемых группах, можно вновь говорить о все повышающемся приросте показателей этой пагубной привычки у молодых людей. Вероятно, это связано с распространением различного рода систем и девайсов для курения. Справедливости ради стоит заметить, что чаще всего стаж курения минимален (1–5 мес), а его режим – эпизодический (3–5 сигарет в сутки).

У всех больных на момент включения в исследование регистрировалась гипертермия, при этом у 17 пациентов в 1-й группе и 19 больных во 2-й отмечалась фебрильная лихорадка в течение более чем 3 сут, что требовало применения анальгетиков-антипиретиков (парацетамола, ибупрофена) для ее купирования.

У всех больных ОБ наблюдался продуктивный кашель, что требовало назначения мукоактивных препаратов (выраженность кашля более 2 баллов отмечена у всех пациентов). «Жизнеугрожающих» симптомов, включающих жалобы на одышку и нарушения газообменной функции легких, не наблюдалось: уровень SpO₂ у всех пациентов при пульсоксиметрии составлял 95% и выше.

Все пациенты получали перед включением в программу симптоматическую терапию анальгетиком-антипиретиком (парацетамолом, ибупрофеном) и в ряде случаев – мукоактивный препарат, чаще всего бромгексин. Напомним, что в 1-й группе пациенты начинали получать мукоактивную терапию эрдостеином, во 2-й муколитик выбирался на основании клинического решения врача (реальная клиническая практика) – 35 пациентов получали НАС, 9 больных – бромгексин, 5 – карбоцистеин, 1 пациент – амброксол. Данный факт является интересным с точки зрения фармакоэпидемиологии, так как указанные данные свидетельствуют о том, что именно тиоловые муколитики являются наиболее популярными среди практикующих врачей.

Большинство пациентов в обеих группах получали индукторы интерферонов (кагоцел). К сожалению, реальная клиническая практика ведения больных продемонстрировала очевидные и традиционные проблемы, так как 16 пациентов в 1-й группе и 19 во 2-й получали антибактериальную терапию на предшествующем этапе. Это серьезная проблема, требующая внедрения и образовательных программ, и различных инструментов (например, определения СРБ количественным способом) для снижения частоты неоправданного назначения антибиотиков при заболевании вирусной этиологии.

Важно, что средний срок появления продуктивного кашля в 1-й группе составил $1,4 \pm 0,69$ дня, во 2-й – $1,42 \pm 0,73$ дня. При этом 13 пациентов 1-й группы и 17 больных 2-й группы отмечали кашель с отхождением мокроты гнойного характера (зеленоватый цвет отделяемого). Впрочем, следует признать, что речь шла о субъективном восприятии гнойности мокроты со слов пациента, так как впоследствии объективных критериев именно гнойной мокроты (более 25 полиморфноядерных нейтрофилов в поле зрения) не получено.

Большинство пациентов отмечали умеренно выраженный кашель по интенсивности – более 2 баллов по шкале тяжести кашля. Интенсивность кашля в 1-й группе составила $2,02 \pm 0,14$ балла, во 2-й – $2,3 \pm 0,46$ балла.

Общая слабость той или иной степени выраженности (0 – нет, 1 – слабо выраженный, 2 – умеренно выраженный, 3 – выраженный симптом) наблюдалась у всех пациентов. В 1-й группе этот показатель составил $1,76 \pm 0,7$, во второй – $1,64 \pm 0,6$.

Лабораторные показатели участников программы: в 1-й группе средний показатель уровня гемоглобина был $141,2 \pm 10,8$ г/л, количество лейкоцитов – $6,98 \pm 3,06 \times 10^9$ /л, во 2-й группе – уровень гемоглобина $148,8 \pm 10,56$ г/л, количество лейкоцитов – $8,09 \pm 2,61 \times 10^9$ /л. Вероятным объяснением наблюдаемого более высокого уровня гемоглобина является курение, которое отмечали более 60% обследуемых. Важно, что у всех пациентов отсутствовали лабораторные критерии бактериальной инфекции, т.е. наблюдалось нормальное количество лейкоцитов периферической крови, что дает основания еще раз обратить внимание на неоправданную антибиотикотерапию, которую получали 32 и 38% больных 1 и 2-й групп соответственно.

Дополнительно в нашей программе изучался уровень СРБ, так как его повышение более 30–50 мг/л является важным критерием, свидетельствующим в пользу бактериальной инфекции. Однако у обследуемых в 1-й группе этот показатель составил $24,7 \pm 21,24$ мг/л, во 2-й – $16,37 \pm 16,5$ мг/л, что свидетельствует о вирусной этиологии процесса и отсутствии необходимости в назначении антимикробных препаратов. В 1-й группе в 3 случаях наблюдалось повышение СРБ более 50 мг/л, тем не менее дополнительное обследование и наблюдение в последующем не выявило при-

знаков бактериальной инфекции. Вероятным объяснением ситуации служит несанированность полости рта.

В рамках программы впервые в российской практике определялся уровень ИЛ-6 в начале и по завершении терапии у пациентов с ОБ. Уровень ИЛ-6 в 1-й группе составил $10,3 \pm 6,7$ пк/мл, во 2-й – $10,03 \pm 3,94$ пк/мл.

Впервые у взрослых пациентов с ОБ также исследовался уровень выдыхаемого NO: в 1-й группе он составил $16,5 \pm 5,1$ ppb, во 2-й – $14,9 \pm 4,6$ ppb (норма – до 25 ppb).

При рентгенологическом и спирометрическом исследовании патологии у всех пациентов не выявлено.

На визите 2 (4-е сутки) значимо уменьшилась выраженность как дневного, так и ночного кашля у подавляющего числа пациентов, что согласуется с результатами подобного рода исследований. При оценке удовлетворенности лечением большинство больных в 1-й группе отметили, что в случае приема эрдостеина усилилось отхождение мокроты, причем субъективное улучшение отмечалось на следующие сутки после приема препарата, в отличие от группы сравнения, в которой таких пациентов было меньше.

При этом уменьшение выраженности дневного кашля, отмеченное врачом и пациентом как значимое, в 1-й группе наблюдалось на 3–4-е сутки, в среднем через $3,7 \pm 0,46$, а во 2-й группе – $3,96 \pm 0,4$. Значимое уменьшение количества отделяемой мокроты наблюдалось в 1-й группе через $3,78 \pm 0,4$ дня, во 2-й – через $3,8 \pm 0,4$ дня. Значимое снижение выраженности ночного кашля, как правило, наблюдалось на 2-е сутки лечения в обеих группах. В среднем этот показатель составил $1,14 \pm 0,94$ дня в 1-й группе, $1,08 \pm 0,7$ дня – во 2-й.

Длительность мукоактивной терапии в 1-й группе составила $5,32 \pm 0,82$ дня, во 2-й этот показатель был $8,5 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$). В 1-й группе абсолютному большинству пациентов было достаточным регламентированное применение эрдостеина в течение 5 дней, и только 11 больным, по мнению врача, потребовалось пролонгирование мукоактивной терапии на 1–2 дня, тогда как во 2-й группе продолжительность терапии оставалась на усмотрение лечащего врача (реальная клиническая практика) и была значительно больше. Это расширяет наше понимание длительности продуктивного кашля у пациентов с ОБ и возможности ее медикаментозной коррекции.

Таким образом, применение эрдостеина сопровождалось значимым мукоактивным действием в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ОБ (табл. 3).

Показательные сведения получены при анализе лабораторных данных. Так, уровень СРБ значительно снизился по завершении лечения в обеих группах и в 1-й группе составил $5,1 \pm 4,7$ мг/л, во 2-й группе это показатель равен $4,6 \pm 3,2$ мг/л. Уровень ИЛ-6 по завершении терапии в 1-й группе составил $5,5 \pm 3,1$ пк/мл, во 2-й – $5,3 \pm 0,64$ пк/мл, что практически в 2 раза ниже базовых результатов. Сходные данные получены и при анализе NO в выдыхаемом воздухе – также зарегистрировано существенное снижение этого показателя на фоне терапии: в 1-й группе уровень NO по завершении лечения составил $9,96 \pm 3,03$ ppb, во 2-й – $7,88 \pm 2,85$ ppb. Таким образом, в случае с наблюдаемой динамикой показателей СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе можно сказать, что эти данные могут оказаться весьма важными клиническими точками в планировании последующих исследований, посвященных ОБ. Так, уровень ИЛ-6 может стать дополнительным критерием при решении вопроса о назначении антимикробной терапии, а показатель NO – свидетельством о возможностях применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии у отдельных пациентов.

Таблица 3. Динамика разрешения кашля у пациентов с ОБ по визитам**Table 3. Cough resolution dynamics in patients with acute bronchitis on visits**

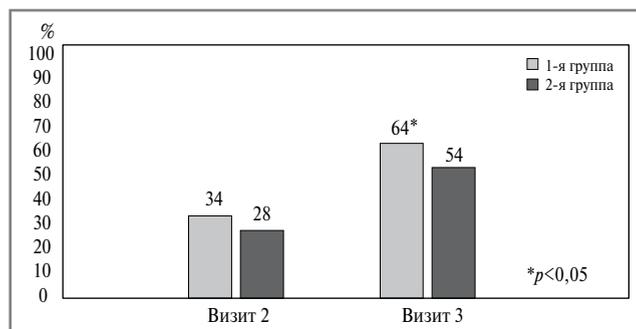
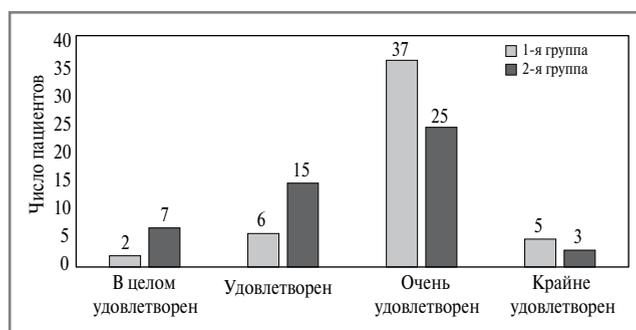
Показатель	Группа	
	1-я (эрдостеин), n=50	2-я (реальная клиническая практика), n=50
Регресс дневного кашля, дни	3,7±0,46	3,96±0,4
Уменьшение количества отделяемой мокроты, дни	3,78±0,4	3,8±0,4
Регресс ночного кашля, дни	1,14±0,94	1,08±0,7
Длительность мукоактивной терапии, сут (p<0,05)	5,32±0,82	8,5±1,4
СРБ по завершении лечения, мг/л	5,1±4,7	4,6±3,2
ИЛ-6 по завершении лечения, пк/мл	5,5±3,1	5,3±0,64
NO в выдыхаемом воздухе по завершении лечения, ppb	9,96±3,03	7,88±2,85

В ходе проведенного анализа по показателю «доля пациентов с отсутствием жалоб на продуктивный кашель» на визите 3 (6–7-е сутки) также отмечена хорошая эффективность терапии эрдостеином (рис. 1). На визите 2 отмечались количественно лучшие показатели в группе эрдостеина: в 1-й группе уменьшение выраженности кашля произошло у 17 (34%) пациентов, во 2-й – у 14 (28%). При этом число больных ОБ со значительным уменьшением выраженности продуктивного кашля к визиту 3 (1 балл по шкале тяжести кашля) в 1-й группе составило 32 (64%), во 2-й группе – 27 (54%); $p < 0,05$.

На визите 3 пациенты заполняли опросник, на основании которого оценивалась общая удовлетворенность проводимой терапией. Все пациенты отметили общую удовлетворенность лечением, что связано со сроками регресса симптомов заболевания на фоне эффективной фармакотерапии. Однако в 1-й группе удовлетворенность приемом эрдостеина была наиболее высокой – рис. 2. По показателю «очень удовлетворен» лидировали больные 1-й группы: 37 человек по сравнению с 25 пациентами 2-й группы. Вероятно, это связано с более быстрым с позиции пациента эффектом и длительностью приема муколитика (в 1-й группе этот показатель составил 5,32±0,82 дня).

Значимых НЯ в обеих группах не фиксировано. Мукоактивная терапия хорошо переносилась пациентами, и связанных с возможным приемом данных препаратов НЯ не зарегистрировано.

Известно, что эффективность эрдостеина неоднократно изучалась в рамках исследований, посвященных ХБ и ХОБЛ [19, 20]. Так, по результатам метаанализа, включившего данные 10 исследований с участием 1278 пациентов с длительностью применения до 1 года, показано, что эрдостеин способен улучшать клинические показатели пациентов с ХБ и ХОБЛ, а также снижает общий риск обострений ХБ/ХОБЛ

**Рис. 1. Доля пациентов с отсутствием на визитах 2 и 3 продуктивного кашля (0–1 балл по шкале тяжести кашля).****Fig. 1. Percentage of patients with absence (visits 2 and 3) of a productive cough (0–1 on the cough severity scale).****Рис. 2. Удовлетворенность пациентов приемом препарата по группам.****Fig. 2. Patient satisfaction with taking the drug by groups.**

и снижает риск возникновения по меньшей мере 1 обострения. Кроме того, данные показывают, что эрдостеин может продлить время до первого обострения ХОБЛ, снизить продолжительность обострения ХОБЛ и риск госпитализации по поводу ХОБЛ [21]. В другом исследовании получены данные о 2753 пациентах с ХОБЛ (7 рандомизированных исследований) [22]. Показано, что муколитики/антиоксиданты значительно снижали риск обострения ХОБЛ, при этом метаанализ предоставил следующий ранг эффективности: эрдостеин > карбоцистеин > НАС. Только эрдостеин снижал риск возникновения хотя бы 1 обострения ХОБЛ и риск госпитализации с хорошим профилем переносимости и безопасности при длительном приеме до 12 мес. Эрдостеин и НАС значительно сокращали продолжительность обострения. Сделан вывод о том, что общий профиль эффективности/безопасности эрдостеина превосходит профиль карбоцистеина и НАС [20].

В то же время объективных данных по использованию эрдостеина у взрослых пациентов с ОБ не было. Известно только о единственном опубликованном исследовании в педиатрической практике [23]. Так, целью анализируемой работы было сравнение комбинации эрдостеина с амоксициллином с комбинацией амоксициллин + плацебо у детей с острым заболеванием нижних дыхательных путей. В исследование включены 158 пациентов (78 – в группе эрдостеина и 80 – в группе плацебо), которые получали лечение в течение 7±2 дня. Результаты показали, что тяжесть кашля снизилась на 47% на 3-й день в группе принимавших эрдостеин со статистически значимой разницей по сравнению с плацебо. Никаких НЯ в ходе исследования не наблюдалось.

Авторами сделан вывод о том, что комбинация эрдостеина и амоксициллина является безопасной и эффективной опцией, особенно в отношении воздействия на кашель. Справедливости ради стоит отметить, что в настоящее время применение антибиотика по поводу ОБ и в педиатрии претерпело существенные изменения: для назначения подобной терапии нужны объективные свидетельства в пользу бактериальной инфекции. Впрочем, влияние на кашель эрдостеина по сравнению с плацебо показательно.

В нашей наблюдательной программе эрдостеин продемонстрировал хорошие результаты в отношении времени купирования продуктивного кашля у пациентов с ОБ и хорошую переносимость терапии. Так, средняя длительность купирования выраженного дневного кашля (2 балла и более), требующего продолжения терапии, в 1-й группе составила $3,7 \pm 0,46$ дня, ночного кашля – $1,14 \pm 0,94$ дня; во 2-й группе эти показатели были следующими: дневной кашель – $3,8 \pm 0,4$ дня, ночной кашель – $1,08 \pm 0,7$ дня.

Важно, что результаты наблюдательной программы подтверждают результаты ранее опубликованных исследований, свидетельствующих об отсутствии показаний к антибактериальной терапии у всех пациентов [24]. Применение мукоактивной терапии является основой ведения таких больных и ее оказывается достаточно для их выздоровления. На фоне мукоактивной терапии наблюдается значимое снижение острофазовых показателей воспаления, включая уровни СРБ и ИЛ-6. Подтверждено, что у больных ОБ также наблюдается повышение концентрации NO в выдыхаемом воздухе, которое также снижается на фоне проводимой муколитической терапии.

Заключение

Полученные результаты расширяют наше понимание ОБ у взрослых. Получены новые данные о роли СРБ, ИЛ-6 и NO в выдыхаемом воздухе при ОБ. Показано, что всем больным ОБ не требуется назначения антибиотиков, так как отсутствуют объективные признаки бактериальной инфекции. Единственным основополагающим моментом в ведении таких пациентов остается мукоактивная терапия. Оказывается, что появление продуктивного кашля у больных ОБ наблюдается в ранние сроки заболевания (1–2-е сутки), эффективная терапия позволяет добиваться существенного регресса продуктивного кашля на 4–5-е сутки заболевания, и подавляющему числу пациентов дальнейшее применение именно муколитиков, как правило, не требуется. Длительность мукоактивной терапии в группе эрдостеина была короче, чем в группе сравнения, и составила $5,32 \pm 0,82$ дня. При этом удовлетворенность лечением была более высокой в группе пациентов, принимающих эрдостеин.

Таким образом, применение современного тиолового муколитика с дополнительным плейотропным эффектом эрдостеина характеризуется быстрым купированием кашля у больных ОБ, кроме того, препарат демонстрирует хороший профиль безопасности и переносимости.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» «Анализ эффективности и переносимости препарата эрдостеин в сравнении с реальной клинической практикой при лечении больных с острым бронхитом», №267 от 28 июня 2023 года. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia), No. 267, 28.06.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

ИЛ – интерлейкин
НЯ – нежелательные явления
ОБ – острый бронхит
СРБ – С-реактивный белок

ХБ – хронический бронхит
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
НАС – ацетилцистеин
NO – оксид азота

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Worrall G. Acute bronchitis. *Can Fam Physician*. 2008;54(2):238-9. PMID:18272643
2. Wenzel R, Fowler A. Acute Bronchitis. *Clinical practice*. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2125-30. DOI:10.1056/NEJMc061493
3. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(Suppl. 6):E1-59. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
4. Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Острый бронхит. *Фарматека*. 2015;14(307):89-95 [Zaitsev AA, Kulagina ITs. Acute bronchitis. *Pharmateca*. 2015;14(307):89-95 (in Russian)].
5. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *Русский медицинский журнал*. 2009;17(23):1525-9 [Zaitsev AA. Directions of pharmacotherapy and prevention of acute respiratory viral infections. *Russian Medical Journal*. 2009;17(23):1525-9 (in Russian)].

6. Ott S, Rohde G, Lepper P, et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: Acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza. *Pneumologie*. 2010;64(1):18-27. DOI:10.1055/s-0029-1215197
7. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. DOI:10.1002/14651858.CD000245.pub4
8. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. Kasha'. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow, 2015 (in Russian)].
9. Зайцев А.А., Клочков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины*. 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. Acute respiratory viral infections: prospects for antiviral therapy. *Bulletin of Family Medicine*. 2009;5:4-10 (in Russian)].
10. Tackett K, Atkins A. Evidence-based acute bronchitis therapy. *J Pharm Pract*. 2012;25(6):586-90. DOI:10.1177/0897190012460826
11. Dal Negro RW, 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):304-8. DOI:10.1016/j.pupt.2007.07.004
12. Park JS, Park MY, Cho YJ, et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573-81. DOI:10.1007/s10753-016-0393-4
13. Zanasi A, Menarni A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med Praxis*. 1991;12(4):207-17.
14. Olivieri D, Donno M, Casalini A, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration*. 1991;58(2):91-4. DOI:10.1159/000195904
15. 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):1411-6. DOI:10.1211/0022357001777414
16. Sener G, Sehirli AO, Toklu HZ, et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr Surg Int*. 2007;23(3):233-41. DOI:10.1007/s00383-006-1872-8
17. 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;43(8):585-90. DOI:10.1136/thx.43.8.585
18. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: The RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700711. DOI:10.1183/13993003.00711-2017
19. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 15.08.2023.
20. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;10:45-9. [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. A modern view of pharmacotherapy of exacerbations of chronic obstructive lung disease. *Attending Doctor*. 2009;10:45-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-18-14-20
21. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185-94. DOI:10.1016/j.pupt.2017.11.009
22. Rogliani P, Matera M, Page C. 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. DOI:10.1186/s12931-019-1078-y
23. Balli F, Bergamini B, Calistru P, et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(1):16-22. DOI:10.5414/cpp45016
24. Cazzola M, Page C, Rogliani P, et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: More than a mucolytic agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799-809. DOI:10.1007/s40265-020-01412-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.10.2023



OMNIDOCOR.RU