

## Перспективы применения современных мукоактивных препаратов в терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdееv

## Perspectives of novel mucoactive drugs in therapy of chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

Increased production and viscosity of bronchial mucus could lead to the airway occlusion in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Moreover, excessive production of the bronchial mucus could worsen clinical course of the disease and increase risk of respiratory infections. Erdosteine is a thiol derivate which modulates production and content of bronchial mucus, decreases mucus viscosity and improves mucociliary clearance. Erdosteine also has antiadhesive, antioxidant and anti-inflammatory properties. According to results of clinical trials, long-term treatment with erdosteine in a daily dose of 600 mg could improve clinical symptoms and quality of life and reduce number of exacerbations in patients with COPD. During exacerbation the dose of erdosteine could be increased up to 900 mg daily; this could improve symptoms of exacerbation, reduce local and systemic inflammatory response and shorten the duration of exacerbation.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, mucoactive drugs, erdosteine.

### Резюме

При повышении количества (гиперсекреция) и вязкости секрета (дискриния) развивается интралюминальная окклюзия дыхательных путей (ДП) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), кроме того, гиперпродукция бронхиального секрета способствует ухудшению течения заболевания и делает пациента более склонным к инфекциям ДП. Эрдостеин (производное тиола) – новый мукоактивный препарат для терапии больных ХОБЛ, с помощью которого модулируется продукция и состав бронхиального секрета, уменьшается его вязкость и улучшается мукоцилиарный транспорт. Кроме того, эрдостеин обладает антиадгезивной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью. По данным проведенных исследований, при длительной поддерживающей терапии эрдостеином (рекомендуемая доза – 600 мг в сутки) при ХОБЛ улучшается клиническая картина, качество жизни больных, уменьшается число обострений ХОБЛ. При обострении ХОБЛ в результате терапии эрдостеином (рекомендуемые дозы 600–900 мг в сутки) уменьшаются симптомы обострения, выраженность местной и системной воспалительной реакции и ускоряется разрешение обострения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, мукоактивные препараты, эрдостеин.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2].

Курением и другими ингаляционными раздражителями инициируется развитие воспалительного ответа в ДП и легочной паренхиме. Воспаление у здоровых курильщиков по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на воспаление у пациентов с ХОБЛ, но менее выражено [3, 4]. Возможно, воспаление ДП и паренхимы при ХОБЛ представляет собой усиленный хронический воспалительный ответ на раздражители (табачный дым) [5]. Механизм такого усиления или амплификации пока остается до конца не изученным, он может детерминироваться генетическими факторами [6], латентными вирусными инфекциями [7] и нарушением активности фермента деацетилазы гистонов [8].

Воспалительный инфильтрат в ДП при ХОБЛ состоит из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоци-

тов (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>). Данное воспаление может разрешаться или приводить к фиброзу, протеолизу и ремоделированию ДП. При анализе бронхиальных биопсий и индуцированной мокроты у пациентов, бросивших курить, продемонстрирован схожий воспалительный процесс, что предполагает персистенцию воспаления даже после прекращения действия ингаляционных раздражителей (курения) [9]. J.C.Hogg *et al.* показано, что по мере возрастания тяжести ХОБЛ происходит прогрессирующее утолщение стенки бронха, вызванное аккумуляцией клеток воспаления, а также накопление избытка слизи в просвете бронхов [4].

### Патофизиология бронхиальной гиперсекреции и дискринии при ХОБЛ

Секрет ДП является комплексной смесью жидкой составляющей (вода, ионы и растворимые медиаторы), клеток воспаления и муцинов. Аккумуляция секрета внутри просвета ДП может являться результатом повышенной продукции и секреции муцина [10], сниженного мукоцилиарного клиренса [11] и / или

сниженной деградации муцина в ДП [12]. Воспаление приводит к гиперпродукции секрета, цилиарной дисфункции, изменению состава и биофизических свойств секрета ДП [13].

Воспалительными клетками, особенно нейтрофилами, которые рекрутируются в ДП для борьбы с инфекционными факторами, высвобождаются провоспалительные медиаторы, повреждающие эпителий и привлекающие еще больше воспалительных клеток. Кроме того, вследствие гибели нейтрофилов высвобождается дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) [14] и филаменты актина (F-актин). ДНК и F-актин полимеризируются и формируют вторичную ригидную сеть внутри бронхиального секрета [15, 16]. При воздействии фермента миелопротеиназы, также высвобождающейся из нейтрофилов, секрет ДП приобретает зеленоватый цвет (мокрота становится слизисто-гноющей). При выраженном инфекционном процессе ДП мокрота приобретает зеленый или коричневый цвет, т. е. становится гноющей.

При повышении количества (гиперсекреция) и вязкости секрета (дискриния) развивается обструкция ДП, а вследствие увеличения продукции слизи происходит их интралюминальная окклюзия [4]; при утолщении эпителия уменьшается площадь просвета ДП [18]; повышенное содержание слизи в просвете ДП нарушает их поверхностное натяжение, что является предрасполагающим фактором к развитию экспираторного коллапса [19].

*J.C.Hogg et al.* на основе гистологического изучения материала ткани легких, полученной во время оперативной редукции легочного объема у больных ХОБЛ ( $n = 100$ ), продемонстрирована зависимость между морфологическими изменениями малых ДП и долгосрочной летальностью пациентов [20]. В данном исследовании единственным морфологическим параметром, связанным с прогнозом больных, оказалась выраженность окклюзии малых ДП экссудатом, содержащим слизь, чего не было выявлено для всех остальных индексов воспаления ДП [20].

### Значение повышенной продукции мокроты у пациентов с ХОБЛ

Откашливание мокроты является частым признаком многих бронхолегочных заболеваний [11, 13, 21, 22]. Известно, что у пациентов с ХОБЛ гиперпродукция секрета способствует ухудшению течения заболевания и склонности к инфекциям ДП [23]. В исследовании *P.R.Burgel et al.* на основе когорты больных

ХОБЛ ( $n = 433$ ; средний возраст —  $65 \pm 11$  лет; средний объем форсированного выдоха за 1-ю секунду —  $ОФВ_1 - 50 \pm 20$  %) проводилось сравнение показателей у пациентов с хроническим кашлем и продукцией мокроты ( $n = 321$ ) и без таковых ( $n = 112$ ) [24]. Единственным показателем, независимо ассоциированным с хроническим кашлем и продукцией мокроты, явилось общее число обострений ХОБЛ. Частые обострения ( $\geq 2$  за 1 год) достоверно чаще отмечались у больных с признаками хронического бронхита: 55 % vs 22 % в группе пациентов без кашля и мокроты ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1).

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что имеется довольно сильная взаимосвязь между повышенной продукцией мокроты и неблагоприятными исходами у больных ХОБЛ. По результатам исследования, в котором изучалась летальность при ХОБЛ в 6 американских городах, респираторные симптомы (в т. ч. продукция мокроты) оказались значимыми предикторами летальности больных, независимыми от их легочной функции [25]. В исследовании *Copenhagen City Heart Study* при хронической гиперпродукции бронхиального секрета отмечена достоверная и значимая взаимосвязь как с ускоренным снижением легочной функции, так и с повышенным риском развития обострений и госпитализаций больных ХОБЛ [26, 27].

Значительный интерес представляет анализ международной (12 стран) базы данных *European Community Respiratory Health Survey* ( $n \approx 5\,000$ ; возраст — 20–44 года) с нормальной легочной функцией без респираторных заболеваний на момент включения в исследование (1991–2002). Задачей анализа явилась проверка гипотезы о роли кашля и продукции мокроты как независимых предикторов развития ХОБЛ [28]. Выявлено, что у молодых людей с персистирующим кашлем и продукцией мокроты в конце периода наблюдения в 3 раза чаще устанавливался диагноз ХОБЛ по сравнению с индивидуумами без данных симптомов, независимо от статуса курения [28].

Эти выводы были недавно подтверждены данными, полученными при анализе 26-летнего наблюдения когорты *Framingham Offspring* (возраст участников — 13–80 лет) [29]: наличие хронического кашля и продукции мокроты у курящих людей в начале исследования позволяет выявить субпопуляцию людей с очень высоким риском развития ХОБЛ, особенно чувствительных к повреждающему действию табачного дыма. Данное открытие имеет очень важное клиническое значение [29].

### Мукоактивные препараты в терапии ХОБЛ

Мукоактивные препараты (оказывающие влияние на свойства бронхиального секрета) являются лекарственными средствами с различными механизмами действия: муколитики (разрушающие полимерные связи бронхиального секрета), мукокинетики (усиливающие мукоцилиарный транспорт), экспекторанты (повышающие гидратацию секрета) и мукорегуляторы (регуляторы метаболизма компонентов

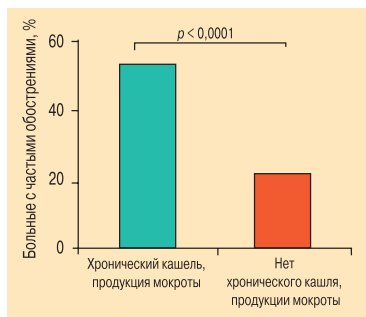


Рис. 1. Хронический кашель и продукция мокроты — факторы риска частых обострений у больных ХОБЛ [24]

секрета) [27, 30] (см. таблицу). При использовании мукоактивных препаратов улучшается мукоцилиарный транспорт, уменьшается вязкость мокроты и адгезия бактерий (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) к эпителиальным клеткам ДП [31–33]. Действие мукоактивных препаратов не ограничивается только их влиянием на компоненты бронхиального секрета. Некоторые препараты обладают противовоспалительными, а также прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами [31, 34].

Мукоактивные препараты в течение многих десятилетий используются для терапии хронического бронхита, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни и других заболеваний легких. Несмотря на такую длительную историю применения данных препаратов, исследований, посвященных изучению эффективности мукоактивных препаратов при ХОБЛ, выполненных на высоком уровне, пока немного [1]. Данные препараты очень широко используются в рутинной клинической практике при лечении ХОБЛ. В качестве примера можно привести данные недавно опубликованного исследования UPLIFT [35]. В 4-летнем исследовании (2002–2007), посвященном эффективности тиотропия бромида, согласно протоколу исследования больные ХОБЛ ( $n = 6\ 000$ ) могли принимать любую терапию (кроме антихолинергиков) [35]. На момент включения в исследование  $\approx 7\%$  пациентов принимали мукоактивные препараты, однако в течение периода исследования их число увеличилось до  $27\%$ .

### Фармакологические свойства эрдостеина

Не так давно в нашей стране появился новый мукоактивный препарат для терапии больных ХОБЛ – эрдостеин (Эрдомед, Эдмонд Фарма С.р.л., Италия),

который относится к классу муколитиков (см. таблицу) [27, 30].

Эрдостеин является тиоловым производным и содержит 2 заблокированные сульфгидрильные группы. Эрдостеин быстро метаболизируется в печени, в результате чего он превращается в биологически активный метаболит – N-тиодигликолилгомоистеин (Met I), содержащий открытую сульфгидрильную группу (рис. 2), с помощью которой при использовании препарата модулируется продукция и состав бронхиального секрета, уменьшается его вязкость и улучшается мукоцилиарный транспорт, таким образом облегчается выделение мокроты [36, 37].

По данным фармакокинетического исследования, проведенного у пациентов с хроническим бронхитом, после приема эрдостеина в дозе 300 мг его максимальная концентрация в плазме ( $C_{\text{max}}$ ) достигается примерно через 1 ч с последующим небольшим снижением [38]. Время полувыведения препарата составляет  $> 5$  ч. Метаболит эрдостеина Met I выводится в виде неорганических сульфатов через почки и кишечник.

Оптимальная ежедневная доза, оцененная по клиническим и реологическим критериям, составляет 600 мг (в 2 приема по 300 мг), максимальная суточ-

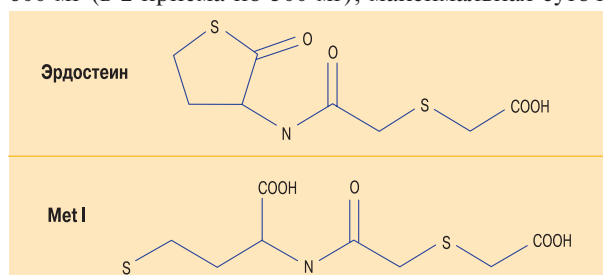


Рис. 2. Химическая структура эрдостеина и его метаболита Met I

Таблица  
Мукоактивные препараты и их механизмы действия

Мукоактивный препарат	Потенциальный механизм действия
<b>Муколитики:</b>	
N-ацетилцистеин	Разрушение дисульфидных связей полимеров муцина
эрдостеин	Разрушение дисульфидных связей полимеров муцина, модуляция продукции слизи и повышение мукоцилиарного транспорта
дорназа альфа	Разрушение "сети" ДНК секрета и снижение его вязкости
гельзолин	Разрушение поперечных связей филаментов актина
тимозин b4	То же
декстран	Нарушение водородных связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет ДП
гепарин	Нарушение нековалентных (водородных и ионных) связей секрета, осмотическое притяжение воды в просвет ДП
<b>Мукокинетики:</b>	
амброксол	Стимуляция продукции сурфактанта и ингибирование нейрональных натриевых каналов
сурфактант	Снижение адгезии слизи к эпителию
бронхолитики	Повышение экспираторного воздушного потока и улучшение кашлевого клиренса
<b>Экспекторанты:</b>	
гипертонический раствор	Повышение секреции жидкости и / или гидратации
гвайфенезин	Стимуляция секреции и снижение вязкость слизи
денуфозол	Активация альтернативных хлорных каналов, повышение гидратации бронхиального секрета, усиление мукоцилиарного транспорта
<b>Мукорегуляторы:</b>	
карбоцистеин	Регуляция метаболизма клеток, продуцирующих муцин, модуляция продукции слизи
антихолинергики	Снижение секреции объема слизи
ГКС	Уменьшение воспаления ДП и секреции муцина
макролиды	То же

ная доза — 900 мг (например, при обострении ХОБЛ). Влияние на объем отделяемой мокроты, ее вязкость и кашель становится значительным с 3-го дня лечения; средняя продолжительность лечения для получения полного эффекта препарата составляет  $\approx 7$  дней [36].

Как правило, тиоловые производные обладают неприятным запахом и нередко провоцируют развитие гастроэзофагеального рефлюкса. Но подобные проблемы не возникают при приеме эрдостеина. Эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, поэтому проходя через желудок, он не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь, т. е. обладает хорошим профилем безопасности [36].

Не получено данных о взаимодействии эрдостеина с другими препаратами, например, с антибиотиками ( $\beta$ -лактамами, макролидами и др.), теофилином и  $\beta_2$ -агонистами [37]. Специально проведенные исследования показали безопасность препарата у пожилых, при умеренно выраженных почечной и печеночной недостаточности. Однако при тяжелой печеночной недостаточности и снижении клиренса креатинина до  $\leq 25$  мл / мин рекомендовано снижать дозу эрдостеина в 2 раза [37].

### Механизмы действия эрдостеина

Проведенные исследования показали, что действие эрдостеина не ограничивается его мукоактивными свойствами, препарат также обладает антиадгезивной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [36].

### Муколитическая и мукомодулирующая активность эрдостеина

Эрдостеин является классическим муколитиком — его основные эффекты связаны с разрушением дисульфидных связей полимеров муцина за счет свободных сульфгидрильных групп активного метаболита Met I [37]. В нескольких экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эрдостеин оказывает влияние на продукцию бронхиального секрета, его реологию и мукоцилиарный клиренс [36].

У пациентов с хроническим бронхитом терапия эрдостеином в дозе 600 мг в сутки в течение 7 дней оказывала достоверное уменьшение вязкости (на 39,6 %;  $p < 0,001$ ) и эластичности (на 76,4 %;  $p < 0,001$ ) мокроты [39]. При этом было отмечено уменьшение содержания в мокроте гликопротеина фукозы, что объясняет положительный эффект препарата на реологические свойства мокроты. В плацебо-контролируемом исследовании при терапии эрдостеином в дозе 900 мг в сутки в течение 8 дней у бывших курильщиков мукоцилиарный транспорт повысился на 60,4 % (в группе плацебо данный показатель изменился всего на 3,0 %; различие между группами;  $p < 0,01$ ) [40]. После лечения эрдостеином у 37,5 % пациентов мукоцилиарный транспорт стал таким же, как у здоровых некурящих людей.

Практически во всех проведенных исследованиях на фоне терапии эрдостеином было отмечено уменьшение объема мокроты, хотя возможно, что в первые дни терапии количество отделяемой мокроты может даже увеличиться, что связано с более легким откашливанием менее вязкого секрета [37]. В среднем через 7–10 дней от начала терапии эрдостеином объем мокроты снижается на 35–78 % [41–43].

### Антиадгезивная активность эрдостеина

Важным свойством эрдостеина является способность его метаболита Met I препятствовать адгезии бактерий к клеточным мембранам эпителия, хотя ни эрдостеин, ни его метаболит не обладают антибактериальной активностью. Антиадгезивная активность метаболита эрдостеина Met I была изучена в исследовании *in vitro* [44]. Эрдостеин, его метаболит Met I и N-ацетилцистеин были преинкубированы с бактериями *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, после чего микроорганизмы были перенесены на человеческие эпителиальные клетки. В контрольном тесте всеми бактериями без экспозиции с муколитиками продемонстрирована высокая адгезия к клеткам эпителия. После инкубации с метаболитом эрдостеина Met I адгезия микроорганизмов значительно снизилась. Данное исследование свидетельствует, что антиадгезивный эффект препарата связан с его прямым действием на бактерии, а не на рецепторы эпителиальных клеток. В основе антиадгезивного действия метаболита эрдостеина Met I лежит его влияние на бактериальные фимбрии, в которых под влиянием препарата нарушается целостность дисульфидных связей белка пилина, в результате чего микроорганизмы лишаются возможности связываться с рецепторами клеток эпителия [45].

### Антиоксидантная активность эрдостеина

Эрдостеин также обладает выраженной антиоксидантной активностью, благодаря чему предотвращается инактивация антитрипсина у больных хроническим бронхитом и ХОБЛ, а бронхиальный эпителий защищен от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся под влиянием табачного дыма и хронического воспаления [46].

Эрдостеин обладает прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами. Прямые свойства препарата связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [47]. В исследовании с использованием метода люминолзависимой хемолюминисценции (ЛЗХЛ) показано, что метаболит эрдостеина Met I приводит к снижению ЛЗХЛ нейтрофилов, начиная с концентрации Met I 100 мкмоль / л ( $p < 0,01$ ) (рис. 3) [48]. В другом клиническом исследовании при терапии эрдостеином в дозе 600 мг в день у курильщиков значительно снижалась концентрация малонового диальдегида в плазме крови (от  $213,19 \pm 21,42$  до  $101,65 \pm 13,35$  М / дл) [49].

Непрямые антиоксидантные свойства эрдостеина связаны с тем, что он является предшественником глутатиона (GSH) — центрального фактора защиты против свободных радикалов, эндогенных

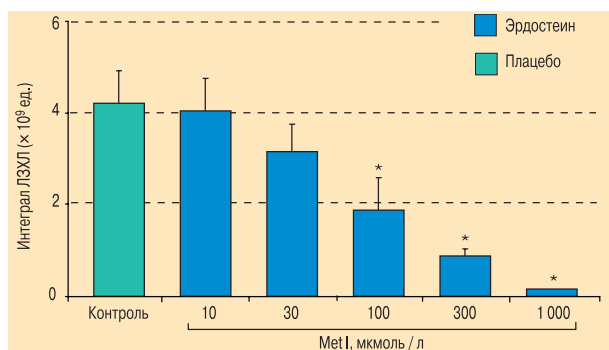


Рис. 3. ЛЗХЛ нейтрофилов после экспозиции с метаболитом эрдостеина Met I [48]  
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

токсичных агентов (продукты клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксиды азота, серы, другие компоненты сигаретного дыма, поллютанты) [31, 34, 47]. В исследовании *M. Mitrea* продемонстрировано, что однократный прием эрдостеина в дозе 300 мг приводит к повышению концентраций GSH и его восстановленной фракции (GSSG) в плазме и жидкости бронхоальвеолярного лаважа уже через 2 ч после приема препарата [50].

#### Противовоспалительная активность эрдостеина

При воздействии эрдостеина уменьшается выраженность воспаления ДП у пациентов с ХОБЛ. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХОБЛ изучалось влияние терапии эрдостеином в дозе 900 мг в сутки в течение 2 нед. и плацебо на маркеры воспаления ДП [39]. В группе пациентов, принимавших эрдостеин, было отмечено достоверное снижение таких биомаркеров воспаления, как альбумин, ДНК, гликопротеин фукоза, а также значительное улучшение соотношений: общий IgA / альбумин, лактоферрин / альбумин, лизин / альбумин, что свидетельствует об уменьшении бронхиального воспаления и повышении защитных механизмов ДП. Подобных изменений не наблюдалось в группе плацебо.

В другом исследовании при терапии эрдостеином в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней у пациентов с ХОБЛ 0–II стадии (GOLD) снизилась концентрация выдыхаемого NO, реактивных продуктов кислорода и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ ) в бронхиальном секрете (рис. 4) [46]. Снижение биомаркеров воспаления было достоверно значимым уже через 4 дня от начала терапии. И, наконец, в еще одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в результате терапии эрдостеином в дозе 600 мг в сутки в течение 10 дней у больных ХОБЛ снизилась концентрация лейкотриена В<sub>4</sub> в сыворотке крови и лейкотриена Е<sub>4</sub> – в моче [51]. Противовоспалительный эффект эрдостеина был замечен с 3-го дня терапии.

#### Эффективность эрдостеина при длительном назначении пациентам с ХОБЛ

В настоящее время накапливается все больше данных, согласно которым, при длительной поддерживающей терапии мукоактивными препаратами при ХОБЛ, особенно у пациентов с кашлем и постоянной продукцией мокроты, улучшаются клиническая картина ХОБЛ, качество жизни, уменьшается число обострений ХОБЛ [52–56].

Задержка бронхиального секрета как в периферических, так и в центральных ДП является благоприятной средой для размножения микроорганизмов, поэтому можно предположить, что при воздействии эрдостеина улучшаются вязкоэластичные свойства бронхиального секрета и мукоцилиарный клиренс, повышается эффективность клиренса ДП, устраняется окклюзия на уровне мелких бронхов, в результате снижается число обострений [36, 37]. Благодаря положительному влиянию на адгезию бактерий к эпителиальным клеткам эрдостеин может ограничить бактериальную колонизацию ДП. Антиоксидантная и противовоспалительная активность эрдостеина также вносят свой вклад в улучшение клинической картины ХОБЛ [36, 37]. Положительные эффекты длительной терапии эрдостеином у пациентов с ХОБЛ были продемонстрированы

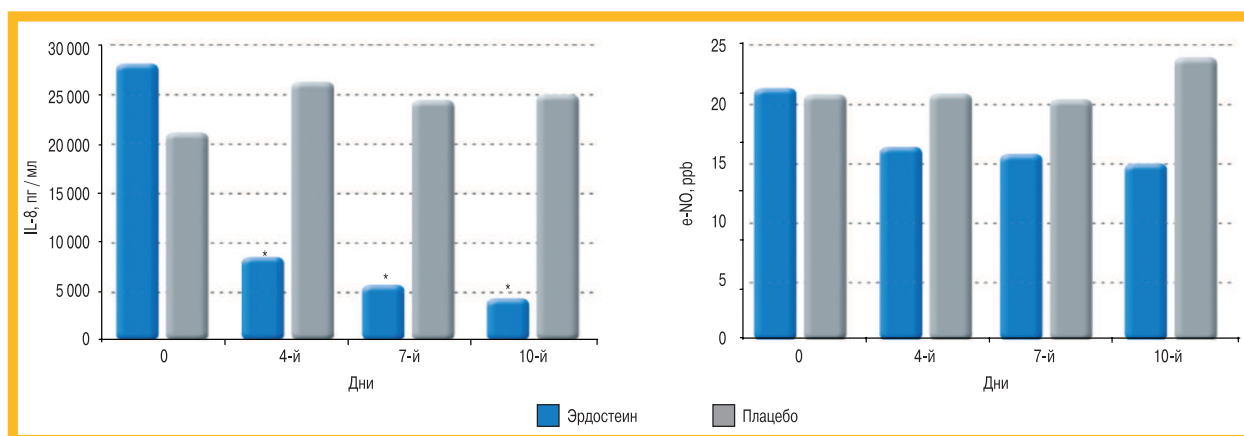


Рис. 4. Влияние терапии эрдостеином на концентрацию IL-8 мокроты и уровни NO в выдыхаемом воздухе [46]  
Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [43, 57–59].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании ( $n = 170$ ) эрдостеин назначался в дозе 600 мг в день в течение 3 нед. [57]. Первичной конечной точкой исследования являлся композитный показатель *Global Efficacy Index*, состоящий из суммы симптомов (кашель, одышка и дискомфорт в грудной клетке; оценка каждого симптома – 0–4 балла). В результате терапии эрдостеином по сравнению с плацебо достоверно снизился *Global Efficacy Index* (на 27,0 % и 19,2 % соответственно;  $p = 0,001$ ). Наибольший вклад в эти изменения внесли достигнутые различия по уменьшению частоты (на 31,3 % и 19,4 % соответственно) и выраженности кашля (на 25,9 % и 16,3 % соответственно), а также по уменьшению интенсивности одышки (на 22,8 % и 14,8 % соответственно) (рис. 5). Интересно отметить, что на фоне терапии эрдостеином к 21-му дню было отмечено повышение функционального показателя максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % форсированной жизненной емкости легких на 17 %, в то время как в группе плацебо данный показатель снизился на 2 %.

В другом рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании у больных ХОБЛ ( $n = 100$ ) в результате 4-недельной терапии эрдостеином (суточная доза 600 мг) достоверно уменьшились индекс *Global Symptom Score* ( $p < 0,001$ ) и потребность использования короткодействующих бронхолитиков ( $p < 0,01$ ), улучшились показатели спирометрии ( $p < 0,0001$ ) [43].

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование *M. Fioretti et al.* были включены пациенты с ХОБЛ ( $n = 184$ ), которые в течение 6 мес. принимали либо эрдостеин в дозе 600 мг в день, либо плацебо [58]. За период наблюдения у больных группы эрдостеина было отмечено значительно меньшее число обострений ХОБЛ по сравнению с группой плацебо: не отмечено обострений у 48,9 % и 12,6 % пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ). Кроме того, число дней, пропущенных вследствие обострений, и доля пациентов с 1, 2 и 3 рецидивами обострений ХОБЛ также оказалась достоверно ниже

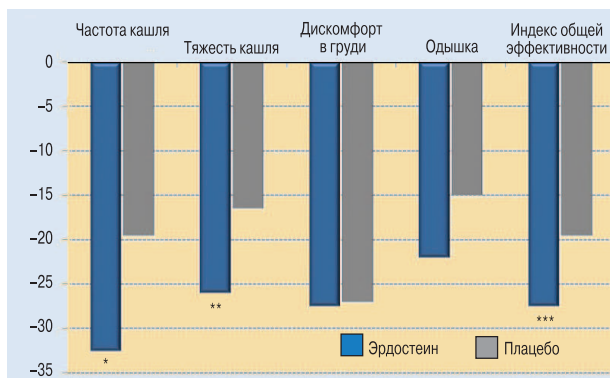


Рис. 5. Динамика симптомов ХОБЛ на фоне терапии эрдостеином в сравнении с плацебо [57]

Примечание: достоверность различий по сравнению с плацебо: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p = 0,01$ .

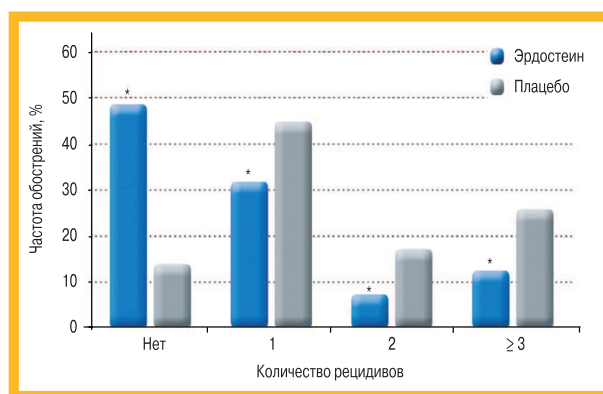


Рис. 6. Частота обострений при терапии эрдостеином в течение 6 мес. [58]

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

у больных, принимавших эрдостеин (рис. 6). Также в основной группе терапии тяжесть обострений была меньше, чем в группе контроля.

Наиболее продолжительным (8 мес.) исследованием по изучению эффективности эрдостеина у пациентов с ХОБЛ является двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EQUALIFE, в которое включены больные ХОБЛ ( $n = 124$ ). Больные были рандомизированы на 2 группы: прием эрдостеина в дозе 600 мг в день (+ обычная терапия) и плацебо (+ обычная терапия) [59]. Первичной конечной точкой исследования явилось изучение числа обострений на фоне терапии.

К концу исследования у пациентов группы эрдостеина число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо:  $0,92 \pm 1,12$  обострения vs  $1,38 \pm 1,39$  обострения на 1 пациента ( $p < 0,01$ ) и  $0,16 \pm 0,57$  госпитализации vs  $0,31 \pm 0,74$  госпитализации на 1 пациента соответственно ( $p < 0,05$ ), рис. 7. Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни (снижение на  $\geq 4$  балла от общего числа по шкале *St. George's Respiratory Questionnaire*) также оказалась более существенной на фоне приема эрдостеина по сравнению с приемом плацебо ( $p < 0,01$ ).

Число побочных эффектов при приеме эрдостеина было низким (самыми частыми были желудочно-кишечные проблемы) и не отличалось от приема

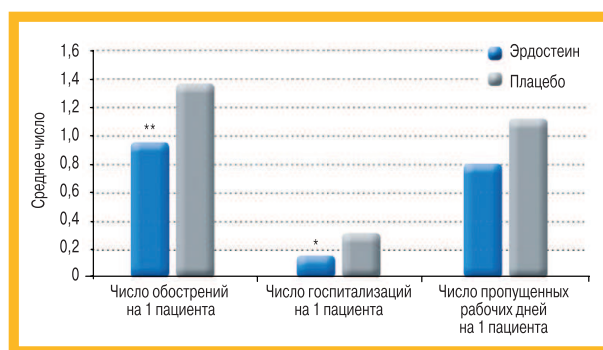


Рис. 7. Влияние терапии эрдостеином на число обострений, госпитализаций и пропущенных рабочих дней [59]

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

плацебо, число пациентов, выбывших из исследования, было почти одинаковым (16 и 15 больных в группах эрдостеина и плацебо соответственно). Также в результате исследования EQUALIFE показано, что при длительной терапии эрдостеином затраты на лечение больных ХОБЛ сокращаются на 30 % [59].

### Эрдостеин при обострении ХОБЛ

Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [60]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к длительному ухудшению (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена [61], более быстрому прогрессированию заболевания [62] и значимому снижению качеству жизни больных [63], что сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [60, 64].

Обострение ХОБЛ ассоциировано с усилением воспаления в ДП и системного воспаления. Повышенная продукция бронхиального секрета является важным звеном патогенеза обострений ХОБЛ [23]. При помощи мукоактивных препаратов с выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами уменьшаются симптомы обострения, выраженность воспалительной реакции и ускоряется разрешение обострения ХОБЛ [65]. В ряде исследований изучалась эффективность эрдостеина при обострении ХОБЛ.

В крупном международном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании ESCOBES, включавшем пациентов с обострением хронического бронхита ( $n = 237$ ), сравнивалась эффективность терапии в течение 7–10 дней эрдостеином в дозе 600 мг в сутки + амоксициллин в дозе 1 500 мг в сутки и монотерапии амоксициллином в дозе 1 500 мг в сутки [66]. Первичной конечной точкой являлось изменение выраженности симптомов. При добавлении в схему терапии эрдостеина отмечено более выраженное ( $p < 0,01$ ) уменьшение симптомов (на 31 % через 3–4 дня и на 60 % через 7–10 дней) по сравнению с группой монотерапии амоксициллином (уменьшение симптомов на 22 % и 41 % соответственно). Терапия расценена как эффективная в 80 % случаев для пациентов из группы муколитической терапии, и в 55 % – для больных группы плацебо. Не было отмечено достоверных различий между группами по изменению объема мокроты и функциональных параметров. По числу нежелательных явлений в 2 группах сравнения также не отмечено различий (14,2 % и 14,5 % в группах эрдостеина и плацебо соответственно).

В исследовании, включавшем пациентов с обострением хронического бронхита ( $n = 200$ ), проводилось сравнение эффективности терапии эрдостеином в дозе 600 мг в день и ципрофлоксацина в дозе 1 000 мг в сутки и монотерапии ципрофлоксацином в дозе 1 000 мг в сутки в течение 7–10 дней [67]. Включение в схему терапии эрдостеина также привело к более быстрому уменьшению симптомов обост-

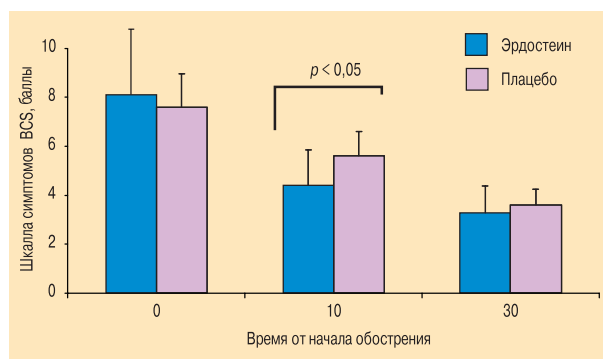


Рис. 8. Динамика симптомов у больных с обострением ХОБЛ [69]

рения ( $p = 0,01$ ) и уменьшению объема мокроты за 24 ч (к 3-му дню  $12,3 \pm 4,6$  мл vs  $16,2 \pm 4,0$  мл;  $p < 0,05$ ).

В небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании *A. Bissetti* и *C. Mancini* изучалась эффективность 7-дневного курса терапии эрдостеином в дозе 600 мг в сутки у пациентов ( $n = 28$ ) с обострением хронического бронхита [68]. На фоне мукоактивной терапии наблюдалось более существенное уменьшение интенсивности и частоты кашля, вязкости мокроты (снижение на 50–67 %, в группе плацебо – на 15–27 %) [68]. Кроме того, при терапии эрдостеином быстрее восстановились показатели  $ОФВ_1$  и жизненной емкости легких.

*Bianchi et al.* в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние терапии эрдостеином 900 мг в сутки в течение 10 дней на изменение сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивного белка – СРБ и фибриногена) у пациентов с обострением ХОБЛ [69]. К 10-му дню у пациентов, принимавших эрдостеин, были отмечены достоверно меньшие концентрации СРБ ( $0,35$  мг / л vs  $1,7$  мг / л;  $p < 0,05$ ) и фибриногена ( $295,1$  мг / дл vs  $403,7$  мг / дл;  $p < 0,05$ ). Кроме того, к 10-му дню также было отмечено достоверное различие между группами по улучшению симптомов обострения ( $+46$  % vs  $+26$  %;  $p < 0,05$ ) в пользу пациентов группы эрдостеина (рис. 8). Улучшение функциональных параметров в 2 группах сравнения происходило приблизительно одинаково. К 30-му дню от начала исследования концентрация воспалительных биомаркеров воспаления и симптомы достоверно не различались. Таким образом, при добавлении эрдостеина в схему стандартной терапии обострения ХОБЛ уменьшается выраженность системного воспаления и ускоряется разрешение обострения.

### Заключение

В результате воспаления ДП при ХОБЛ отмечаются гиперпродукция секрета, цилиарная дисфункция, изменение состава и биофизических свойств секрета ДП, а вследствие увеличения количества (гиперсекреция) и вязкости секрета (дискриния) развивается их интралюминальная окклюзия. У пациентов с ХОБЛ гиперсекреция слизи способствует ухудшению течения заболевания и склонности к инфекциям ДП.

Недавно в нашей стране появился новый мукоактивный препарат для терапии больных ХОБЛ — эрдостеин (тиоловое производное), при использовании которого модулируются продукция и состав бронхиального секрета, уменьшается его вязкость и улучшается мукоцилиарный транспорт. Кроме того, эрдостеин обладает антиадгезивной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью. По данным проведенных исследований, при длительной поддерживающей терапии эрдостеином (рекомендуемая доза — 600 мг в сутки) при ХОБЛ улучшается клиническая картина, качество жизни больных и уменьшается число обострений ХОБЛ. При обострении ХОБЛ в результате терапии эрдостеином (рекомендуемые дозы — 600–900 мг в сутки) уменьшаются симптомы обострения, выраженность местной и системной воспалительной реакции и ускоряется разрешение обострения.

## Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2014. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
- Celli B.R., MacNee W.; ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
- Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
- Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
- Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999; 54: 245–252.
- Meshi B., Vitalis T.Z., Ionescu D. et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 52–57.
- Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20: 6891–6903.
- Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12–18.
- Burgel P.R., Nadel J.A. Epidermal growth factor receptor-mediated innate immune responses and their roles in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1068–1081.
- Randell S.H., Boucher R.C. Effective mucus clearance is essential for respiratory health. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 35: 20–28.
- Innes A.L., Carrington S.D., Thornton D.J. et al. Ex vivo sputum analysis reveals impairment of protease-dependent mucus degradation by plasma proteins in acute asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 203–210.
- Rogers D.F., Barnes P.J. Treatment of airway mucus hypersecretion. *Ann. Med.* 2006; 38: 116–125.
- Lethem M.I., James S.L., Marriott C., Burke J.F. The origin of DNA associated with mucus glycoproteins in cystic fibrosis sputum. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 19–23.
- Tomkiewicz R.P., Kishioka C., Freeman J., Rubin B.K. DNA and actin filament ultrastructure in cystic fibrosis sputum. In: Baum G.L., Priel Z., Roth Y., Liron N., Ostfeld E.J., eds. *Cilia, Mucus, and Mucociliary Interactions*. New York: Dekker; 1998: 333–341.
- Shah S.A., Santiago P., Rubin B.K. Quantification of biopolymer filament structure. *Ultramicroscopy*. 2005; 104: 244–254.
- Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2645–2653.
- James A.L., Wenzel S. Clinical relevance of airway remodelling in airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 134–155.
- Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways. *Respir. Physiol.* 1970; 8: 191–203.
- Hogg J.C., Chu F.S., Tan W.C. et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 454–459.
- Openshaw P.J., Turner-Warwick M. Observations on sputum production in patients with variable airflow obstruction: implications for the diagnosis of asthma and chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1989; 83: 25–31.
- Turner-Warwick M., Openshaw P. Sputum in asthma. *Postgrad. Med. J.* 1987; 63 (Suppl. 1): 79–82.
- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care*. 2007; 52: 1176–1193.
- Burgel P.-R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest*. 2009; 135: 975–982.
- 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 (Suppl. 3): S49–S55.
- Prescott E., Lange P., Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1333–1338.
- 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.
- De Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. Incidence of chronic 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.
- Kohansal R., Martinez-Camblor P., Agusti A. et al. The natural history of chronic air flow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 3–10.
- Авдеев С.Н. Значение мукоактивных препаратов в терапии хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2011; 4: 118–124. / Avdeev S.N. A role of mucoactive drugs in therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2011; 4: 118–124 (in Russian).
- van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–296.
- Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 219–242.
- Ricevuti G., Mazzone 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: 585–590.
- Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration*. 1986; 50: 31–42.



35. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
36. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007; 1 (3): 307–316.
37. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5: 333–343.
38. Savu S., Mitrea M., Silvestro L., Mancini C. HPLC with on-line mass spectrometry detection applicable to elucidate erdosteine metabolism. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 38: 415–417.
39. Marchioni C.F., Moretti M., Muratori M. et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung* 1990; 168: 285–293.
40. Olivieri D., Del Donno M., Casalini A. et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91–94.
41. Hotzinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis. *Med. Praxis* 1991; 12: 171–181.
42. Zanasi A., Menarini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis* 1991; 12: 207–217.
43. Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: Controlled double-blind study vs placebo. *Arch. Med. Inter.* 1995; 47: 113–120.
44. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittel-Forsch.* 1999; 49: 344–350.
45. Braga P.C. Bacterial adhesion to human cells. In: *Edi-Aipo Scientifica* 2000: 1–63.
46. Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21: 304–308.
47. Braga P.C. Oxidative stress: respiratory diseases and thiol compounds. *Edi-Aipo Scientifica* 2006: 1–104.
48. Miyake K., Kaise T., Hosoe H. et al. The effect of Erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflam. Res.* 1999; 48: 205–209.
49. Manchini C., Nicola M., Lumachi B. Erdosteine effects on serum malondialdehyde of healthy smokers and non-smokers. A pilot study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (Suppl. 25): 95s.
50. Mitrea M. Reduced (GSH) and oxidized (GSSG) levels in plasma and BAL of chronic bronchitis patients treated with erdosteine or N-acetylcysteine (NAC). In: 6th International Conference on Bronchoalveolar Lavage: Abstracts. Corfu (Greece), June 24–27 1998.
51. Dal Negro R.W., Visconti M., Tognella S., Micheletto C. Erdosteine affects eicosanoid production in COPD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 49: 41–45.
52. Malerba M., Ponticello A., Radaeli A. et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004; 17: 27–34.
53. Poole P., Black P.N. Mucolytic agents for chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 19 (3): JulCD001287.
54. Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371: 2013–2018.
55. Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013; 144: 106–118.
56. Zheng J.-P., Wen F.-Q., Bai C.-X. et al., on behalf of the PANTHEON study group. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 187–194.
57. Aubier M., Berdah L. Étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle, de l'efficacité et de la tolérance de Vectrine (erdosteine) versus placebo dans le traitement de la bronchite chronique hypersecretante stabilisée. *Rev. Mal. Respir.* 1999; 16: 521–528.
58. Fioretti M., Bandera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Med. Praxis.* 1991; 12: 219–227.
59. 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.
60. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
61. O'Donnell D.E., Parker C.M. COPD exacerbations: Pathophysiology. *Thorax.* 2006; 61: 354–361.
62. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847–852.
63. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
64. Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
65. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Drug Invest.* 2005; 25: 401–408.
66. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A. et al. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33: 612–618.
67. Mohanty K.C., Thiappanna G., Singh V., Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. *J. Clin. Res.* 2001; 4: 35–39.
68. Bisetti A., Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine double blind clinical trial vs placebo. *Arch. Med. Inter.* 1995; 47: 89–97.
69. Bianchi B., Ballabio M., Moretti M. Effects of erdosteine on serum biomarker concentrations at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (Suppl.): 378.

**Информация об авторах**

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

Поступила 21.04.14  
© Авдеев С.Н., 2014  
**УДК 616.24-036.12-085.23**