

Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}✉, С.Ю.Чикина¹, О.А.Суворова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

При обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ухудшается статус здоровья, повышаются частота госпитализаций, вероятность прогрессирования заболевания и риск неблагоприятного исхода. Одной из основных целей терапии стабильной ХОБЛ на сегодняшний день является снижение частоты обострений заболевания, в связи с этим крайне актуальным для клинической практики является расширение терапевтических возможностей в отношении данного показателя. Патогенетически обоснованным методом лечения ХОБЛ, направленным в т. ч. на снижение частоты обострений, является применение муколитических препаратов с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. **Целью** работы явилось описание дополнительных возможностей фармакотерапии с использованием мукоактивного препарата эрдостеина в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ, направленной на профилактику обострений основного заболевания. **Заключение.** Продемонстрировано, что применение эрдостеина у пациентов со стабильной ХОБЛ, в первую очередь II стадии по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), способствует снижению частоты и продолжительности обострений заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, муколитические препараты, эрдостеин.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Си Эс Си ЛТД». ООО «Си Эс Си ЛТД» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Си Эс Си ЛТД» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции. Подготовка статьи проводилась при финансовой поддержке ООО «Си Эс Си ЛТД», организации, представляющей на российском рынке оригинальный эрдостеин.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Чикина С.Ю., Суворова О.А. Возможности терапии эрдостеином в снижении частоты обострений хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 253–259. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259

The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natalia V. Trushenko^{1,2}✉, Svetlana Yu. Chikina¹, Olga A. Suvorova¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

Exacerbations of COPD worsen health status, increase the frequency of hospitalizations, the likelihood of disease progression, and the risk of adverse outcomes. One of the main goals of the treatment of stable COPD today is to reduce the frequency of exacerbations of the disease. Thus, the expansion of suitable therapeutic options is extremely relevant for clinical practice. Use of mucolytic drugs with antioxidant and anti-inflammatory effects in COPD is justified by the pathogenetic mechanisms. These drugs are able to reduce the frequency of exacerbations, among other positive effects. **Aim.** This article describes additional possibilities of pharmacotherapy using the mucoactive drug erdosteine as maintenance therapy for COPD aimed at preventing exacerbations of this disease. **Conclusion.** The use of erdosteine in patients with stable COPD helps reduce the frequency and duration of exacerbations of the disease, primarily in the patients with stage II according to GOLD.

Key words: COPD, exacerbation, mucolytics, erdosteine.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. The article was published with the financial support of LLC “CSC Ltd Russia”. LLC “CSC Ltd Russia” is not responsible for the content of the article. The opinion of LLC “CSC Ltd Russia” may differ from the opinion of the authors and editors of the article. The article was prepared with the financial support of LLC “CSC Ltd Russia”, an organization representing the original erdosteine on the Russian market.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Suvorova O.A. The potential of erdosteine to reduce the rate of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 253–259 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-253-259

Основу современной стратегии ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет непрерывное мониторирование выраженности клинических симптомов и вероятности развития обострений и тактики терапии,

направленное как на купирование клинических проявлений, так и на снижение частоты обострений заболевания [1, 2].

При обострении ХОБЛ ухудшается статус здоровья, увеличивается частота госпитализаций, повышаются

вероятность прогрессирования заболевания и риски неблагоприятного исхода. У ряда пациентов с ХОБЛ при любой тяжести заболевания часто развиваются обострения (≥ 2 в год) [1].

Показано, что существенная доля обострений ХОБЛ не фиксируется медицинскими работниками, при этом, несмотря на свою непродолжительность, данные эпизоды оказывают существенное влияние на течение болезни [3, 4]. Большая продолжительность обострения ассоциируется с большей вероятностью госпитализации, увеличением риска рецидива обострений и прогрессированием функциональных нарушений [5–7].

В среднем продолжительность обострения ХОБЛ составляет около 7–10 дней, но в ряде случаев симптомы обострения сохраняются существенно дольше [1, 8]. Так, *T.Seemungal et al.* показано, что на 8-й неделе от начала обострения 20 % больных ХОБЛ еще не вернулись к прежнему объему терапии [9]. При этом более затяжные обострения с большей вероятностью способствуют прогрессированию ХОБЛ [7].

Обострение ХОБЛ характеризуется сочетанием различных патофизиологических процессов – усилением воспаления в дыхательных путях, гиперсекрецией слизи, нарастанием обструкции бронхов и гиперинфляции легких, а также нарушением вентиляционно-перфузионного баланса. Оксидативный стресс, воспалительный процесс и гиперсекреция слизи являются существенными патогенетическими факторами в развитии обострений ХОБЛ. Таким образом, снижение частоты обострений на фоне терапии препаратами с антиоксидантами, противовоспалительными и муколитическими свойствами является ожидаемым [1, 10, 11].

Хотя по результатам метаанализа исследований по муколитическим препаратам при ХОБЛ показана эффективность лекарственных средств указанной группы при профилактике обострений ХОБЛ, этот эффект не подтвердился по результатам некоторых исследований, что, вероятно, обусловлено различиями в дизайне исследований и критериях включения [12, 13]. Кроме того, на сегодняшний день недостаточно данных о влиянии мукоактивных препаратов на продолжительность обострений.

Целью данной работы является описание дополнительных возможностей фармакотерапии с использованием мукоактивного препарата эрдостеина в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ, направленной на профилактику обострений основного заболевания.

Патогенетическое обоснование использования эрдостеина при хронической обструктивной болезни легких

Хорошо известно, что обострение ХОБЛ ассоциировано с усилением воспаления в дыхательных путях и системного воспаления, а также увеличением продукции бронхиального секрета [14]. Исходя из патогенетических предпосылок, можно предположить, что применение эрдостеина – мукоактивного препарата с выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами – вероятно, будет способ-

ствовать снижению частоты и продолжительности обострений ХОБЛ [15].

Эрдостеин является тиоловым производным и содержит 2 заблокированные сульфгидрильные группы. Эрдостеин быстро и активно метаболизируется в печени, в результате чего он превращается в биологически активный метаболит – N-тиодигликолилгомоцистеин (Met I), содержащий открытую сульфгидрильную группу, с помощью которой препарат модулирует продукцию и состав бронхиального секрета, при этом уменьшается его вязкость и улучшается мукоцилиарный транспорт, облегчая таким образом отделение мокроты [16]. В среднем через 7–10 дней от начала терапии эрдостеином объем мокроты снижается на 35–78 % [17–19].

По данным исследований показано, что действие эрдостеина не ограничивается его мукоактивными свойствами, препарат также обладает антиоксидантной, противовоспалительной и антиадгезивной активностью [16, 20].

Выраженная антиоксидантная активность эрдостеина защищает бронхиальный эпителий от повреждающего действия свободных радикалов, образующихся под влиянием табачного дыма и хронического воспаления при ХОБЛ [21].

Основу антиадгезивного действия эрдостеина составляет влияние его активного метаболита 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 [22].

С клинической точки зрения при приеме эрдостеина ускоряется по сравнению с плацебо разрешение обострений хронического бронхита, уменьшаются клинические симптомы и элиминируются из бронхов бактериальные возбудители (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*) [23].

По результатам исследования *Dal Negro et al.* подтверждена противовоспалительная активность эрдостеина у пациентов с ХОБЛ. Показано, что при терапии эрдостеином в бронхиальном секрете больных ХОБЛ снижается концентрация выдыхаемого NO и реактивных продуктов кислорода и провоспалительных цитокинов (интерлейкины -6 и -8, фактор некроза опухоли- α) [21].

Эффективность эрдостеина в лечении стабильной хронической обструктивной болезни легких

По результатам исследования EQUALIFE ($n = 124$) показано, что среди пациентов, принимавших 600 мг эрдостеина в течение 8 мес., число обострений и госпитализаций было существенно ниже, чем в группе плацебо ($0,92 \pm 1,12$ vs $1,38 \pm 1,39$ обострения на 1 пациента ($p < 0,01$) и $0,16 \pm 0,57$ vs $0,31 \pm 0,74$ госпитализации на 1 пациента ($p < 0,05$) соответственно). Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни (снижение общего числа баллов по шкале Госпиталя Святого Георга для оценки дыхательной функции (*St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)

на ≥ 4 балла) также оказалась более существенным на фоне приема эрдостеина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [24]. В то же время ограничениям исследования EQUALIFE являются недостаточная продолжительность терапии (8 мес. в зимний период) и объем выборки, которых все-таки недостаточно для рекомендации эрдостеина в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ с высоким риском обострений.

В 2010 г. по данным метаанализа 15 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием больных хроническим бронхитом или ХОБЛ ($n = 1\,046$) показано, что при назначении эрдостеина по сравнению с плацебо и другими муколитическими препаратами быстрее уменьшались клинические симптомы обострения: частота кашля — на 81 %, интенсивность кашля — на 70 %. Отмечена также более высокая общая эффективность эрдостеина, оцененная врачами, по сравнению с плацебо и другими муколитическими препаратами [25].

Ключевое значение для реальной практики имеет исследование RESTORE (*Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD*) — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения из 47 пульмонологических клиник 10 стран Европы. Важно отметить, что продолжительность курса терапии эрдостеином / плацебо в рамках данного исследования составила 12 мес., что должно нивелировать влияние сезонности на частоту обострений ХОБЛ.

В исследовании приняли участие пациенты с подтвержденным диагнозом ХОБЛ II–III стадии по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 30–70 %) со стабильным режимом терапии в течение > 8 нед. С учетом конечной цели исследования отобраны больные ХОБЛ с частыми обострениями (≥ 2 за последний год), но при условии отсутствия обострений за 2 мес. до включения в исследование.

Существенным преимуществом исследования RESTORE является комплексный подход к оценке влияния эрдостеина на обострения ХОБЛ, который включал в себя оценку не только частоты, но и продолжительности обострений, а также времени до развития 1-го обострения.

С учетом ведущего значения оценки обострений в дизайне RESTORE важно четко определить критерии обострения ХОБЛ, используемые исследователями. В описании методологии указано, что обострением считались эпизоды (продолжительностью ≥ 2 дней) ухудшения симптомов и / или увеличения потребности в объеме терапии, обращения за неотложной медицинской помощью. Симптоматика оценивалась при ежедневном мониторинговании по дневникам пациентов с 5-балльной оценкой интенсивности одышки, кашля, затруднения в отхождении мокроты, еженедельных опросов по поводу

изменений в терапии и дополнительных обращений за медицинской помощью.

В исследование RESTORE вошли пациенты с ХОБЛ ($n = 467$), из которых 228 включены в группу эрдостеина, 239 — в группу плацебо. В течение 1 года частота обострений в группе эрдостеина составила 196 (42,9 %) случаев, в группе плацебо — 261 (57,1 %). У 91 (42 %) больного, получавшего эрдостеин, и 70 (30 %) пациентов, получавших плацебо, обострений не зафиксировано ($p = 0,001$). На фоне терапии эрдостеином продемонстрировано снижение частоты обострений на 19,4 % (0,91 обострения vs 1,13 обострения на 1 пациента в год соответственно; $p = 0,01$).

При анализе эффективности препарата в зависимости от степени тяжести обострений выявлены определенные различия. Так, частота легких обострений снижалась на 57,1 % (0,23 обострения vs 0,54 обострения на 1 пациента в год в группе эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,002$). В группе эрдостеина также установлена более низкая частота среднетяжелых и тяжелых обострений, хотя различия не достигли статистической значимости (0,68 обострения vs 0,59 обострения на 1 пациента в год в группе эрдостеина и плацебо соответственно; $p = 0,054$).

В соответствии с дизайном исследования в качестве легкого обострения рассматривались эпизоды нарастания симптомов ХОБЛ, при которых требовалось усиление бронхолитической терапии. Следует учитывать, что в реальной клинической практике данные эпизоды часто не диагностируются, хотя легкие обострения оказывает влияние на течение и прогноз ХОБЛ.

Терапия эрдостеином ассоциировалась со снижением продолжительности всех обострений на 24,6 % ($9,5 \pm 7,2$ дня — в группе эрдостеина и $12,6 \pm 9,7$ дня — в группе плацебо; $p = 0,023$). При этом достоверно снижалась частота как легких, так и среднетяжелых и тяжелых обострений. У больных группы эрдостеина отмечена тенденция к увеличению продолжительности периода до наступления следующего обострения, но статистической значимости различия не достигнуто (рис. 1).

Также важно отметить, что эффективность эрдостеина не зависела от приема ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Полученные по данным исследования RESTORE результаты отличаются от таковых в исследовании BRONCUS, в котором терапия N-ацетилцистеином не оказывала влияния на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получавших иГКС [26]. Одним из объяснений может служить дополнительный эффект эрдостеина на адгезию бактериальных агентов, хотя вероятно также влияние различий в методологии исследований.

Частота использования бронходилататоров короткого действия по потребности увеличилась только у 10,2 % больных, получавших эрдостеин, в то время как в группе плацебо данный показатель составил 33,7 % ($p < 0,001$). Учитывая то, что увеличение потребности в бронходилататорах короткого действия ассоциируется с увеличением риска развития обострений [27], данный эффект подтверждает перспективы использования эрдостеина для плановой поддерживающей терапии ХОБЛ.

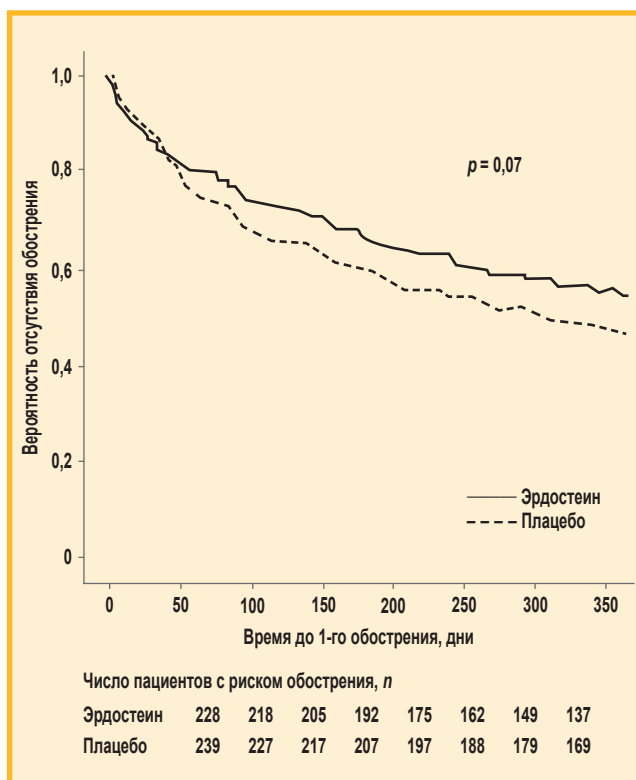


Рис. 1. Число дней до наступления следующего обострения в группе пациентов, получавших эрдостеин, и в группе плацебо (кривые Каплана–Мейера*)

Примечание: * – вероятность отсутствия обострения на каждом этапе исследования; по оси абсцисс показано число выживших пациентов в группах рандомизации и лечения через 50, 100, 150, 200, 250, 300 и 350 дней.

Figure 1. Days number until the next exacerbation in the erdosteine and placebo groups (Kaplan – Meier plot*)

Note: *, the probability of no exacerbation at each stage of the study; the abscissa shows the number of survivors in the randomization and treatment groups at 50, 100, 150, 200, 250, 300, and 350 days.

По данным исследования RESTORE положительный эффект эрдостеина наблюдался не только при обострениях ХОБЛ, но и в отношении влияния на клинические симптомы болезни: общая оценка тяжести заболевания пациентами составила $1,48 \pm 0,74$ vs $1,65 \pm 0,74$ ($p = 0,022$), при этом общая оценка тяжести заболевания по сообщениям врачей также была ниже у больных группы эрдостеина ($1,53 \pm 0,73$ vs $1,68 \pm 0,8$; $p = 0,048$).

Достоверных различий между группами пациентов по тяжести бронхиальной обструкции, показателям 6-минутного шагового теста не выявлено, так же, как влияния эрдостеина на качество жизни по SGRQ. Полученные результаты во многом предсказуемы, обусловлены механизмом действия препарата, не связанного с влиянием на легочную вентиляцию.

По результатам исследования RESTORE подтвержден также высокий профиль безопасности эрдостеина, поскольку достоверных различий по частоте нежелательных явлений в группах терапии и плацебо не выявлено [28].

Здесь важно подчеркнуть, что, поскольку эрдостеин является пролекарством, стабильным к гидролизу в кислых условиях, то, проходя через желудок, он не оказывает прямого эффекта на желудочную слизь,

что существенно влияет на вероятность развития соответствующих нежелательных явлений [16].

P.M.A. Calverley et al. проведен *post-hoc*-анализ данных исследования RESTORE, в котором оценивалось влияние эрдостеина на частоту обострений при ХОБЛ средней степени тяжести (II стадии по GOLD), показатель ОФВ₁ при этом составил 50–79 %_{доп.ж.} [29].

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 254$) с ХОБЛ II стадии (GOLD), 126 из которых получали эрдостеин в дозе 300 мг 2 раза в день, а 128 получали плацебо в течение 12 мес. в дополнение к стандартной поддерживающей терапии ХОБЛ.

Число обострений за 12 мес. терапии составило 53 (42,1 %) случая в группе эрдостеина и 74 (57,8 %) – в группе плацебо. По данным анализа подтвердилось значимое снижение частоты обострений на 47 % в группе эрдостеина по сравнению с таковым показателем в группе плацебо (относительный риск – 0,53; 95%-ный доверительный интервал – 0,32–0,87; $p = 0,017$).

Существенным результатом также явилось сокращение продолжительности обострений на фоне терапии эрдостеином. Так, средняя продолжительность обострений в группе эрдостеина составила $9,1 \pm 7,4$ дня vs $12,3 \pm 9,6$ дня – в группе плацебо ($p = 0,022$).

У больных группы эрдостеина выявлена достоверно бóльшая продолжительность периода до наступления 1-го обострения по сравнению с группой плацебо (182 ± 19 дней vs 169 ± 25 дней соответственно ($p < 0,001$)). За период исследования в группе эрдостеина среднее число дней без обострений составило на 51 день больше по сравнению с таковым показателем в группе плацебо ($p < 0,001$).

По результатам работы *P.M.A. Calverley et al.* продемонстрировано, что эффективность эрдостеина по влиянию на основные расчетные показатели, используемые в оценке обострений ХОБЛ, была наибольшей у больных группы ХОБЛ II стадии (GOLD) (рис. 2, 3).

Стратификация эффективности терапии в зависимости от степени бронхиальной обструкции при ХОБЛ проводилась также в отношении основных современных препаратов для лечения данного заболевания, включая комбинации бронходилататоров и бронходилататоров длительного действия и иГКС. При этом в большинстве случаев достоверных различий по эффективности терапии при ХОБЛ различной степени тяжести заболевания не получено [29, 30].

P.M.A. Calverley et al. подтверждено, что эффект эрдостеина в отношении частоты и продолжительности обострений, а также времени наступления следующего обострения не зависел от приема иГКС (75 % пациентов) и уровня эозинофилии крови (рис. 4).

В последней версии GOLD подчеркивается, что клиническая эффективность эрдостеина при ХОБЛ не зависит от использования иГКС [1]. Полученные данные могут быть использованы при отмене иГКС у пациентов с ХОБЛ для снижения рисков увеличения частоты обострений [31].

Важной вехой в исследовании роли муколитических агентов у пациентов с ХОБЛ явился метаанализ

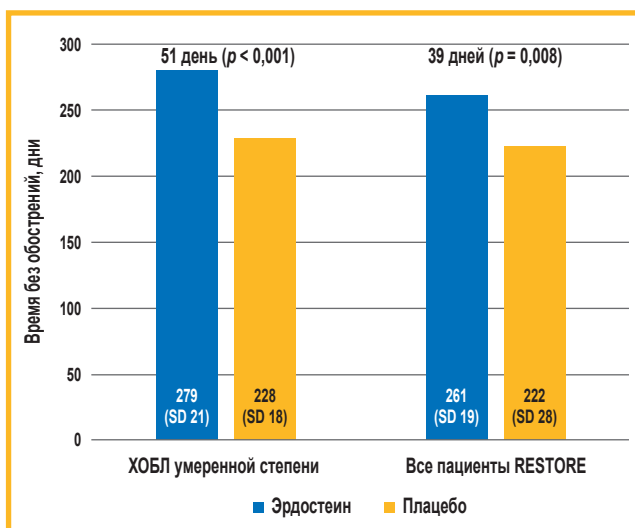


Рис. 2. Среднее количество дней вне обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии (GOLD) и у всех пациентов в исследовании RESTORE

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Figure 2. Mean exacerbation-free time (days) in patients with moderate COPD (GOLD II) and all patients in the RESTORE study

P.Rogliani et al. (2019) результатов 7 РКИ с участием пациентов с ХОБЛ (n = 2 753), принимавших эрдостеин в дозе 600 мг или N-ацетилцистеин в дозе 1 200 мг, или карбоцистеин в дозе 1 500 мг в течение ≥ 6 мес. [32]. Основной целью исследования являлась оценка влияния муколитической терапии на частоту и продолжительность обострений ХОБЛ, в анализ также было включено определение частоты госпитализаций

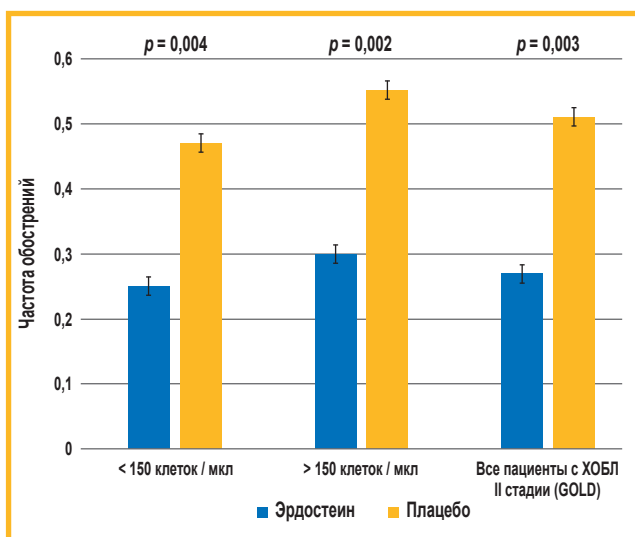


Рис. 4. Частота обострений в зависимости от количества эозинофилов в крови (< 150 и ≥ 150 клеток / мкл) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II стадии (GOLD), получавших эрдостеин или плацебо

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная инициатива диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Figure 4. Exacerbation rate by blood eosinophil count (< 150 and ≥ 150 cells/μL) for patients with moderate COPD (GOLD II) in the erdosteine and placebo groups

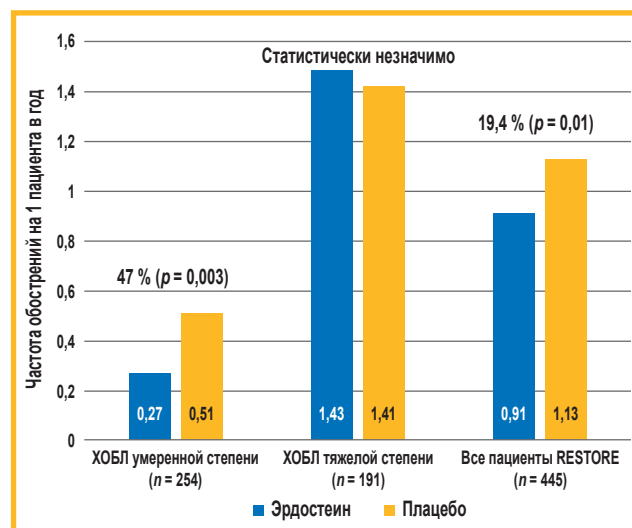


Рис. 3. Частота обострений на 1 пациента в год у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени и у всех пациентов в исследовании RESTORE, получавших эрдостеин или плацебо

Figure 3. Annual exacerbation rate per patient in patients with II or III stage according to GOLD and all patients in the RESTORE study in the erdosteine and placebo groups

по поводу ХОБЛ [32]. Продemonстрировано преимущество эрдостеина по сравнению с карбоцистеином и ацетилцистеином в отношении уменьшения риска обострений ХОБЛ (рис. 5) [32]. В ходе статистической обработки данных выявлено, что для предупреждения 1 обострения ХОБЛ в течение 1 года нужно пролечить эрдостеином меньшее число больных по сравнению с пациентами группы плацебо (p < 0,05), в то время как для карбоцистеина и N-ацетилцистеина достоверных различий с группой плацебо не получено.

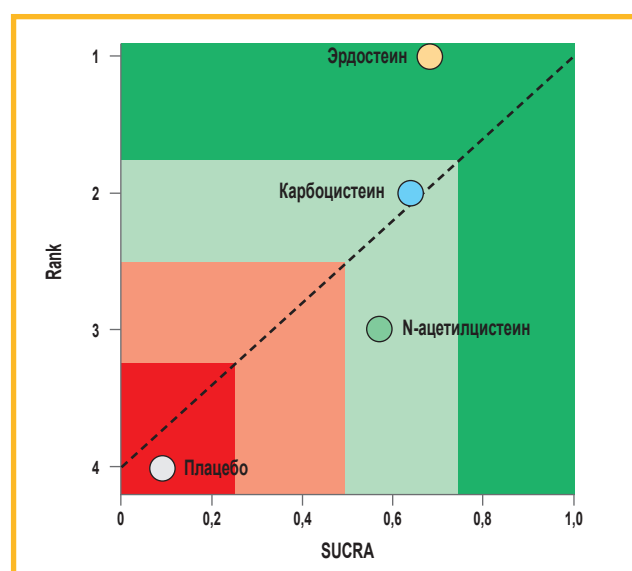


Рис. 5. График ранжирования эффективности N-ацетилцистеина, карбоцистеина и эрдостеина в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких, полученный в результате сетевого метаанализа (SUCRA)

Figure 5. Ranking plot of the effectiveness of N-acetylcysteine, carbocysteine, and erdosteine in the prevention of exacerbations of COPD, assessed in a network meta-analysis (SUCRA)

P.Rogliani et al. продемонстрировано, что при назначении именно эрдостеина, но не карбоцистеина или N-ацетилцистеина, значимо снижался риск возникновения по меньшей мере 1 обострения ХОБЛ по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,01$). При приеме и эрдостеина, и N-ацетилцистеина значимо уменьшалась продолжительность обострений по сравнению с плацебо ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно), данные по карбоцистеину в отношении такового показателя в настоящее время отсутствуют. Согласно результатам данного метаанализа, при приеме эрдостеина, в отличие от N-ацетилцистеина, значимо ($p < 0,05$) уменьшался риск госпитализаций по поводу обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. По результатам метаанализа подтвержден высокий профиль безопасности препаратов указанной группы [32].

Заключение

Таким образом, одной из основных целей терапии ХОБЛ (GOLD) является снижение частоты обострений. На сегодняшний день существуют различные терапевтические подходы, при использовании которых получены доказательства их эффективности в отношении снижения частоты обострений ХОБЛ, при которых применяются лекарственные средства, направленные на улучшение механики дыхания, средства с противовоспалительной активностью, фенотип-специфическая терапия. Однако при назначении современных средств фармакотерапии частота обострений ХОБЛ снижается, но не устраняется [3, 33–35]. Одной из дополнительных терапевтических возможностей, направленных на снижение частоты обострений ХОБЛ, является использование муколитических препаратов с антиоксидантными свойствами.

Эрдостеин – пероральный мукоактивный препарат с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, при приеме которого уменьшается адгезивность патогенных бактерий и увеличивается эффективность антибактериальных препаратов [16]. Все указанные действия крайне актуальны для комплексной терапии ХОБЛ с позиций как профилактики обострений, так и их лечения.

В настоящее время представляет интерес поиск терапевтических подходов у больных ХОБЛ на более раннем этапе с целью предотвращения прогрессирования заболевания [29]. В связи с этим при снижении частоты обострений ХОБЛ на фоне терапии эрдостеином, особенно у пациентов с ХОБЛ II стадии (GOLD), существенно расширяются возможности лечения данного заболевания. На российском рынке оригинальный эрдостеин представлен препаратом Эдомари («Эдмонд Фарма С.р.л.», Италия). Представленные в статье исследования проводились компанией-производителем с использованием оригинального эрдостеина.

Литература / References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
- Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/copd.s153770.
- Wilkinson T.M.A., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (12): 1298–1303. DOI: 10.1164/rccm.200310-1443OC.
- Vijayarathna K., Stockley R.A. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest.* 2008; 133 (1): 34–41. DOI: 10.1378/chest.07-1692.
- Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset. *Thorax.* 2012; 67 (3): 238–243. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200768.
- Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M.A. et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 527–534. DOI: 10.1183/09031936.00092506.
- Donaldson G.C., Law M., Kowlessar B. et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (8): 943–950. DOI: 10.1164/rccm.201412-2269OC.
- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Гайнитдинова В.В. и др. Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (12): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000011. / Avdeev S.N., Trushenko N.V., Gaynitdinova V.V. et al. [Treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (12): 68–75. DOI: 10.26442/00403660.2018.12.000011 (in Russian).
- Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1608–1613. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9908022.
- Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. 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 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
- Zheng J.P., Kang J., Huang S.Q. et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008; 371 (9629): 2013–2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60869-7.
- Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L. et al. Impact of mucolytic agents on COPD exacerbations: a pair-wise and network meta-analysis. *COPD.* 2017; 14 (5): 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
- Papi A., Avdeev S., Calverley P.M.A. et al. Use of mucolytics in COPD: a Delphi consensus study. *Respir. Med.* 2020; 175: 106190. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106190.
- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir. Care.* 2007; 52 (9): 1176–1197. Available at: <http://rc.rcjournal.com/content/52/9/1176>
- 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 (6): 401–408. DOI: 10.2165/00044011-200525060-00005.
- Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007; 1 (3): 307–316. DOI: 10.1586/17476348.1.3.307.
- Hotzinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis: a double blind clinical trial. *Med. Praxis.* 1991; 12: 171–181.
- Zanasi A., Menarini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis.* 1991; 12: 207–217.
- Ghiringhelli G. Cross-over study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled double-blind study vs placebo. *Arch. Med. Int.* 1995; 47 (4): 113–120.
- Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2009; 5 (3): 333–343. DOI: 10.1517/17425250902814790.
- Dal Negro R.W., Visconti M., Micheletto C., Tognella S. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008; 21 (2): 304–308. DOI: 10.1016/j.pupt.2007.07.004.

22. Braga P. Bacterial adhesion to human cells. In: Edi-Aipo Scientifica. Pisa; 2000: 1–63.
23. 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): 585–590. DOI: 10.1136/thx.43.8.585.
24. 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 (4): 143–152.
25. Cazzola M., Floriani I., Page C.P. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (2): 135–144. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.10.002.
26. Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N.R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1552–1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66456-2.
27. Jenkins C.R., Postma D.S., Anzueto A.R. et al. Reliever salbutamol use as a measure of exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 97. DOI: 10.1186/s12890-015-0077-0.
28. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (4): 344–350. DOI: 10.1055/s-0031-1300425.
29. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., 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.
30. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W. et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 2733–2744. DOI: 10.2147/COPD.S221852.
31. Jenkins C.R., Jones P.W., Calverley P.M. et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir. Res.* 2009; 10 (1): 59. DOI: 10.1186/1465-9921-10-59.
32. Cazzola M., Page C., Rogliani P. et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs*. 2020; 80 (17): 1799–1809. DOI: 10.1007/s40265-020-01412-x.
33. Rogliani P.R., Matera M.G., Page C. et al. 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.
34. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/nejmoa1516385.
35. Martinez F.J., Vestbo J., Anderson J. et al. Effect of fluticasone furoate and vilanterol on exacerbations of COPD in patients with moderate airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (7): 881–888. DOI: 10.1164/rccm.201607-1421OC.

Поступила 01.02.22

Принята к печати: 17.02.22

Received: February 01, 2022

Accepted for publication: February 17, 2022

Информация об авторах / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State

Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Researcher, Scientific and Methodological Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0685-4133>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Суворова Ольга Александровна — ординатор 1-го года кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; olga.a.suvorova@mail.ru

Olga A. Suvorova, 1st year Resident of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: olga.a.suvorova@mail.ru

Участие авторов

Авдеев С.Н. — рецензирование статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта рукописи

Трушенко Н.В. — обработка материала, написание текста

Чикина С.Ю. — редактирование, рецензирование статьи

Суворова О.А. — редактирование, рецензирование статьи

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Avdeev S.N. — review of the article, editing, approval of the final version of the manuscript

Trushenko N.V. — material processing, text writing

Chikina S.Yu. — editing, article review

Suvorova O.A. — editing, article review

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.