

Лечение и профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких с включением эрдостеина

А.В.Будневский, А.В.Перцев, Е.С.Овсянников

ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

При обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) значительно снижается качество жизни и увеличиваются затраты на лечение заболевания. В лечении и профилактике обострений ХОБЛ наряду с антибактериальными и бронхорасширяющими препаратами важную роль играют муколитические лекарственные средства. По результатам анализа данных литературы установлено, что эрдостеин, обладая выраженным антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и мукорегуляторным действием, оказывает значимое влияние на клинические проявления у пациентов с ХОБЛ, а при использовании комплексного подхода в лечении обострений ХОБЛ с включением эрдостеина сокращается продолжительность обострения, госпитализации и нетрудоспособности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, эрдостеин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-373-377

Treatment and prevention of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease with erdosteine

A.V.Budnevskiy, A.V.Pertsev, E.S.Ovsyannikov

State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394000, Russia

Summary

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) significantly reduce quality of life and increase a cost of disease treatment. Apart from antibiotics and bronchodilators, mucolytic agents play an important role in treatment and prevention of AECOPD. A literature review showed that erdosteine has significant antioxidant, antiadhesive, antiinflammatory and mucoregulatory properties and could effect clinical signs and symptoms of COPD. Use of erdosteine in patients with AECOPD could reduce durations of AECOPD, hospitalizations due to AECOPD and work-off periods.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, erdosteine.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наносящая существенный экономический и социальный ущерб, является одной из ведущих причин заболеваемости и смерти в мире [1–3]. При этом лечение обострений ХОБЛ вносит существенный вклад в структуру экономических затрат, связанных с этим заболеванием [1, 3, 4]. Перечень факторов, оказывающих влияние на заболеваемость ХОБЛ, достаточно широк. Среди них особое значение придается курению, общему старению населения, загрязнению атмосферы, вызванному масштабным расширением промышленно-производственной сферы [1, 2, 5]. Риски, связанные с обострением ХОБЛ, значительно повышаются вследствие несвоевременного выявления заболевания и недостаточной эффективности проводимой терапии [3, 4, 6, 7]. В современных условиях меры по профилактике как самой ХОБЛ, так и ее обострений являются социально значимыми и экономически обоснованными [2].

Обострение ХОБЛ определяется как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, выходящим за границы их обычных ежедневных вариаций, при котором требуется модификация терапии [1, 2]. Частота возникновения

обострений не является стабильной и подвержена изменениям под действием тех или иных факторов [8, 9]. У многих пациентов обострения ХОБЛ повторяются довольно часто — > 2 эпизодов в течение 1 года [2, 5, 6, 10]. Наиболее эффективной формой прогнозирования частоты обострений является установление динамики предшествующих случаев, основанное на анамнестических данных [1, 2, 8, 10].

При правильно подобранной фармакотерапии снижается выраженность симптомов ХОБЛ, частота и тяжесть обострений, улучшается общее состояние здоровья и переносимость физической нагрузки [11].

Антибактериальная терапия обострений ХОБЛ

Обострения ХОБЛ в большинстве случаев провоцируются вирусной и бактериальной инфекцией верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева [1, 12, 13]. При этом наблюдаются выраженные воспалительные явления, развивается гиперинфляция со снижением экспираторного потока, усиливается одышка [2]. Появление при обострении гнойной мокроты рассматривается как показание для назначения антибактериальных препаратов

(АБП) [2, 10, 14]. При недостаточно выраженном ответе на эмпирическую антибактериальную терапию необходимо тщательное исследование мокроты на флору, а также определение ее чувствительности к различным АБП. Выявление наиболее эффективных АБП и комплексное их применение при необходимости является важным условием эффективного лечения инфекционных обострений ХОБЛ [11, 12]. Активное применение АБП у больных с тяжелым обострением ХОБЛ оказывает благоприятное воздействие на функцию легких, при этом сокращаются сроки госпитализации, уменьшается вероятность повторных обострений. Так, по данным ряда исследований, в случае применения антибактериальной терапии у данного контингента больных риск смерти снижается на 77 %, а риск неэффективности лечения – на 53 % [12]. При неосложненном обострении ХОБЛ, которое чаще всего ассоциируется с такими возбудителями, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, антибактериальную терапию следует начинать с применения амоксициллина или макролидов (азитромицин, кларитромицин). Из альтернативных препаратов предпочтение следует отдавать ингибиторзащищенным пеницилинам или "респираторным" фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин). В случае осложненного обострения ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) = 35–50 %_{долж.}) среди возбудителей нередко обнаруживаются *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, поэтому лечение рекомендуется начинать с введения амоксициллина клавуланата или "респираторных" фторхинолонов.

Роль муколитической терапии при обострении ХОБЛ

Наряду с использованием АБП, бронхорасширяющих и противовоспалительных препаратов патогенетическая обоснованность применения муколитических лекарственных средств при лечении пациентов с обострением ХОБЛ не вызывает сомнений. При приеме муколитических препаратов улучшается отхождение бронхиального секрета, снижается риск развития мукостаза, что способствует улучшению бронхиальной проходимости [1, 2, 12]. Кроме того, значительно снижается вероятность персистенции патогенных микроорганизмов в дыхательных путях. При воздействии муколитических препаратов изменяются реологические свойства мокроты, ее консистенция и слизиобразование, нормализуется биохимический состав слизи [8, 9]; стабильный клинический эффект отмечается на 2–4-й день в зависимости от характера и выраженности патологических изменений. Об эффективности муколитической терапии, помимо улучшения реологических свойств мокроты, свидетельствует уменьшение одышки, кашля, а также улучшение показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких, индекса Тиффно), а также газового состава крови, характеризующего наличие и степень выраженности дыхательной недостаточности [9, 10, 13]. Применение муколитических препаратов в лечении ХОБЛ ока-

зывает ощутимый эффект, при этом уменьшается число обострений, потребность в АБП, снижается их продолжительность [9, 10].

Эрдостеин в лечении и профилактике обострений ХОБЛ

Благодаря уникальным фармакологическим свойствам в сочетании с несколькими механизмами воздействия муколитический препарат эрдостеин оказывает выраженное влияние на течение ХОБЛ [15, 16].

Клиническая эффективность эрдостеина при обострении ХОБЛ и ХОБЛ в стадии ремиссии доказана по результатам < 50 клинических исследований ($n \approx 5\,500$), включая сравнительные исследования применения других муколитических препаратов (N-ацетилцистеин, амброксол).

Мукорегуляторная активность. При воздействии активного метаболита эрдостеина Мет-I, в котором содержится свободная SH-группа, разрывающая дисульфидные связи гликопротеинов мокроты, улучшаются ее реологические свойства и мукоцилиарный клиренс за счет непрямого действия и прямого влияния на движение ресничек эпителия респираторного тракта, значительно снижаются ее эластичность и концентрация гликопротеинов, гиперсекреция и объем отделяемой мокроты [15, 17].

Антиоксидантная активность. Активные формы кислорода не только оказывают прямое цитотоксическое воздействие на все клеточные структуры респираторного эпителия, но и индуцируют механизмы хронизации ХОБЛ, при этом увеличивается число нейтрофилов и других клеток фагоцитоза, запускается процесс аутоиммунного воспаления; активируются протеазы, в частности коллагеназы; инактивируются антипротеазы (α_1 -антитрипсин и т. п.); протеазно-антипротеазный баланс смещается в сторону протеолиза, что приводит к альвеолярной деструкции. При хроническом легочном воспалении, вызванном оксидативным стрессом, возникает легочный фиброз и ремоделирование легочной ткани. В случае оксидативного стресса снижаются порог восприимчивости клеток к повреждающему действию оксидантов и эндогенный антиоксидантный потенциал. У больных ХОБЛ происходит дисбаланс оксидантно-антиоксидантного потенциала с нарушением механизмов антиоксидантной защиты. Таким образом, применение препарата с антиоксидантными свойствами у пациентов с ХОБЛ патогенетически оправдано. Доказано прямое нейтрализующее воздействие эрдостеина на свободные радикалы, при этом также увеличивается концентрация эндогенных антиоксидантов. В ряде экспериментов *in vitro* продемонстрирован прямой антиоксидантный эффект эрдостеина, выражающийся в снижении продукции активных форм кислорода, таких как гипохлорная кислота, гидрогенпероксид, супероксид анион [15, 17, 18].

В исследованиях на животных *in vivo* доказана эффективность эрдостеина в отношении тканевого повреждения, вызванного продуктами оксидативного стресса. При воздействии эрдостеина в плазме крови и бронхиальном секрете увеличивается

уровень глутатиона; эрдостеин также обладает протективными свойствами в отношении никотин-индуцированной инактивации α_1 -антитрипсина и никотин-индуцированной дисфункции нейтрофилов [19–22].

Противовоспалительная активность. В ряде исследований показана местная противовоспалительная активность эрдостеина, начиная с 4-го дня терапии, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-6, -8 и фактора некроза опухоли- α [19, 21]. Кроме того, наблюдалось увеличение ОФВ₁ в ответ на ингаляцию салбутамола у курильщиков с ХОБЛ [23].

Антиадгезивная активность. До 70 % всех обострений ХОБЛ связано с бактериальной инфекцией [9]. Эрдостеин обладает доказанной антиадгезивной активностью, т. к. бактериальная колонизация была бы невозможна без адгезии бактерий к клеткам эпителия дыхательных путей. Антиадгезивные эффекты препарата реализуются на уровне блокады образования соединительных мостиков между рецепторами клеточной мембраны и микрофиламентами бактерий. При воздействии активного метаболита эрдостеина Мет-І в концентрации, эквивалентной определяемой в бронхиальном секрете после перорального приема в терапевтических дозах, значительно снижается бактериальная адгезия к клеткам эпителия человека. Эрдостеин способствует увеличению концентрации АБП в мокроте и периода его последствия, чем обусловлен его выраженный антибактериальный эффект [24].

В сравнительном исследовании у пациентов со стабильной ХОБЛ ($n = 155$) в течение 8 мес. показано существенное снижение частоты обострений и длительности госпитализаций в случае приема эрдостеина по сравнению с группой плацебо [15]. По данным Респираторного опросника госпиталя Святого Георгия на фоне активной терапии эрдостеином качество жизни пациентов с респираторной патологией при сравнении с группой плацебо как по каждому показателю, так и суммарно было выше. По окончании лечения в группе активной терапии отмечены также более высокие показатели функции внешнего дыхания, в частности ОФВ₁. В группе получавших эрдостеин по сравнению с плацебо затраты на лечение 1 пациента (прямые и косвенные медицинские, число дней нетрудоспособности) были на 30 % меньше [15].

В сравнительном исследовании эффективности эрдостеина и амброксола у больных с обострением ХОБЛ показано, что в случае приема эрдостеина по сравнению с амброксолом выраженность кашля снижается эффективнее; гораздо быстрее наступает отхождение мокроты (у 59,3 % пациентов – ко 2-му дню, у 88,9 % – к 5-му дню в сравнении с амброксолом – 28,1 и 56,3 % соответственно). Отмечалось также улучшение параметров вязкости и эластичности мокроты (у 37,5 % пациентов – ко 2-му и у 52,5 % – к 5-му дню в сравнении с амброксолом – 15,8 и 36,8 % соответственно). Мукоцилиарный транспорт (коэффициент адгезии мокроты

и функция цилиарного эпителия) улучшился в обеих группах, однако в группе эрдостеина динамика показателей достоверно менялась у 74,6 %, в группе амброксола – у 57,5 % больных [16].

Эрдостеин характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости, а нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде изжоги, тошноты (редко – диареи) носили невыраженный характер. Это объясняется наличием блокированных сульфгидрильных групп, активизирующихся только после превращения эрдостеина в Мет-І, что происходит не в желудке, а после первого прохождения через печень [16, 17].

Эрдостеин комбинируется с различными АБП (ампициллин, амоксициллин, ципрофлоксацин, котримоксазол) без увеличения риска развития побочных эффектов. Усиления побочных эффектов на фоне терапии эрдостеином в комбинации с теофиллином или β_2 -адреномиметиками не зарегистрировано [15, 16]. Эти преимущества эрдостеина особенно важны для пациентов с ХОБЛ, длительно принимающих муколитические препараты, а также у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Заключение

Установлено, что при лечении обострений ХОБЛ с включением эрдостеина при комплексном подходе достоверно уменьшается выраженность симптомов, сокращается период обострения, снижаются потребность в АБП, частота госпитализаций и число дней нетрудоспособности, повышается уровень контроля над заболеванием. Эффективность эрдостеина объясняется мощным антиоксидантным, антиадгезивным, противовоспалительным и мукорегуляторным действием, что оказывает положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания и клинические симптомы у пациентов с ХОБЛ. При терапии обострений ХОБЛ с включением эрдостеина отмечается выраженная положительная динамика клинико-инструментальных и медико-экономических показателей.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
2. Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. М.: Российское респираторное общество; 2012.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология*. 2013; 3: 5–19.
4. Авдеев С.Н. Новые возможности противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; 4: 95–101.
5. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. и др. Диагностическое значение биомаркеров системного

- воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 16–21.
6. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Перцев А.В. Компьютерная система мониторинга хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 2: 69–72.
 7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Прогностическое значение биомаркеров в оценке эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014; 65 (6): 284–287.
 8. Hasegawa K., Tsugawa Y., Tsai C.-L. et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2014; 15: 40.
 9. Yang H., Xiang P., Zhang E. et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 18.
 10. Csikesz N.G., Gartman E.J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; (9): 277–286.
 11. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 99–105.
 12. Puneekar Y.S., Shukla A., Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 65–73.
 13. Solem C.T., Sun S.X., Sudharshan L. et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 641–652.
 14. Stafyla E. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 533–535.
 15. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long term treatment with erdoesteine on COPD: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30:143.
 16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdoesteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2007; 1: 307–316.
 17. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH-metabolite 1 of erdoesteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 2000; 50 (8): 739–746.
 18. Dal Sasso M., Culici M., Bianchi T. et al. Inhibitory effects of metabolite 1 of erdoesteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology*. 2004; 71: 120–127.
 19. Hayashi H., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effects of Erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 1411–1416.
 20. Ege E., Ilhan A., Gurel A. et al. Erdosteine ameliorates neurological outcome and oxidative stress due to ischemia / reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 379–386.
 21. Sener G., Sehirli A.O., Toklu H.Z. et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr. Surg. Int.* 2007; 5: 123–126.
 22. Sener G., Aksoy H., Sehirli O et al. Erdosteine prevents colonic inflammation through its antioxidant and free radical scavenging activities. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (9): 2122–2132.
 23. Dal Negro R.W., Visconti M., Trevisan F. et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200 mg, restores airways response to inhaled salbutamol 200 mcg in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 354.
 24. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH-metabolite of Erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001; 47: 208–214.

Поступила 05.12.14

УДК 616.24-036.12-085.2

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54 (in Russian).
2. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).
3. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 5–19 (in Russian).
4. Avdeev S.N. New possibility of antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 4: 95–101 (in Russian).
5. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. et al. Diagnostic value of systemic inflammation biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (9): 16–21 (in Russian).
6. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Pertsev A.V. Computed monitoring of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 69–72 (in Russian).
7. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Prognostic value of biomarkers for assessment of treatment efficacy in chronic obstructive pulmonary disease (review). *Molodoy uchenyy*. 2014; 65 (6): 284–287 (in Russian).
8. Hasegawa K., Tsugawa Y., Tsai C.-L. et al. Frequent utilization of the emergency department for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2014; 15: 40.
9. Yang H., Xiang P., Zhang E. et al. Predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Med. Res.* 2014; 19: 18.
10. Csikesz N.G., Gartman E.J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; (9): 277–286.
11. Wang Y., Stavem K., Dahl F.A. et al. Factors associated with a prolonged length of stay after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 99–105.
12. Puneekar Y.S., Shukla A., Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 65–73.
13. Solem C.T., Sun S.X., Sudharshan L. et al. Exacerbation-related impairment of quality of life and work productivity in severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 641–652.
14. Stafyla E. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 533–535.
15. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long term treatment with erdoesteine on COPD: The EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004; 30:143.

16. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2007; 1: 307–316.
17. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH-metabolite 1 of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 2000; 50 (8): 739–746.
18. Dal Sasso M., Culici M., Bianchi T. et al. Inhibitory effects of metabolite 1 of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. *Pharmacology.* 2004; 71: 120–127.
19. Hayashi H., Hosoe H., Kaise T., Ohmori K. Protective effects of Erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52: 1411–1416.
20. Ege E., Ilhan A., Gurel A. et al. Erdosteine ameliorates neurological outcome and oxidative stress due to ischemia / reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 28: 379–386.
21. Sener G., Sehirli A.O., Toklu H.Z. et al. Erdosteine treatment attenuates oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *Pediatr. Surg. Int.* 2007; 5: 123–126.
22. Sener G., Aksoy H., Sehirli O et al. Erdosteine prevents colonic inflammation through its antioxidant and free radical scavenging activities. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52 (9): 2122–2132.
23. Dal Negro R.W., Visconti M., Trevisan F. et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200 mg, restores airways response to inhaled salbutamol 200 mcg in COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 354.
24. Braga P.C., Zuccotti T., Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH-metabolite of Erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001; 47: 208–214.

Received December 5, 2014
UDC 616.24-036.12-085.2

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Перцев Александр Владимирович – очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Овсянников Евгений Сергеевич – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Pertsev Aleksandr Vladimirovich, PhD student, Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: pertsev.vrn@yandex.ru

Ovsyannikov Evgeniy Sergeevich, PhD, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru