

ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2022 | Том 16 | № 18

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



Репринтное издание

Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта

В.В. Салухов, А.В. Николаев, В.В. Иванов, М.А. Журкин, А.А. Чугунов, Д.А. Марченко

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PULMONOLOGY НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта

В.В. Салухов, А.В. Николаев, В.В. Иванов, М.А. Журкин, А.А. Чугунов✉, alexandrchugun@yandex.ru, Д.А. Марченко
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Мукоактивные препараты обычно используются при лечении заболеваний дыхательных путей, таких как хронический бронхит (ХБ) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), при которых гиперкриния является одним из основных клинических признаков. Эрдостеин является одним из наиболее часто используемых мукоактивных агентов для лечения респираторных заболеваний. Эрдостеин – препарат, одобренный для лечения острых и хронических заболеваний легких, изначально разработанный как муколитическое средство. Он принадлежит к семейству препаратов на основе тиолов, которые, наряду с муколитическим действием, также обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами и проявляют антибактериальную активность в отношении различных видов бактерий. Эрдостеин является пролекарством, которое трансформируется до активного метаболита М1 (MET 1), обладающего муколитическими свойствами. Экспериментальные исследования подтвердили, что эрдостеин предотвращает или уменьшает повреждение легочной ткани, вызванное окислительным стрессом, а также регулирует выработку активных форм кислорода. Приведены работы, показавшие высокую клиническую эффективность эрдостеина при острых заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Исследование RESTORE – единственное исследование, в котором изучалось влияние препарата на основе тиолов при ХОБЛ с частыми обострениями, подтвердило, что эрдостеин значительно снижает риск острых обострений ХОБЛ, уменьшает их длительность, а также снижает риск госпитализации по поводу ХОБЛ. На профилактическое действие эрдостеина в отношении обострений ХОБЛ не влияли наличие или отсутствие ингаляционных кортикостероидов (ИКС) или количество эозинофилов в крови. Последние исследования в области фармакологических эффектов эрдостеина продемонстрировали многообещающие результаты, что создает предпосылки использования дополнительных фармакологических эффектов эрдостеина в качестве перспективных терапевтических стратегий у больных с заболеваниями легких.

Ключевые слова: ХОБЛ, эрдостеин, карбоцистеин, метаанализ, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., Журкин М.А., Чугунов А.А., Марченко Д.А. Многогранные свойства эрдостеина и его место в лечении заболеваний респираторного тракта. *Медицинский совет*. 2022;16(18):82–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-82-89>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multifaceted properties of erdosteine and its place in the treatment of respiratory tract diseases

Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov, Mikhail A. Zhurkin,
Alexander A. Chugunov✉, alexandrchugun@yandex.ru, Daniil A. Marchenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Mucoactive drugs are commonly used in the treatment of respiratory diseases such as chronic bronchitis (CB) or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in which hypercrinia is one of the main clinical features. Erdosteine is one of the most commonly used mucoactive agents for the treatment of respiratory diseases. Erdosteine is a drug approved for the treatment of acute and chronic lung diseases, originally developed as a mucolytic agent. It belongs to a family of thiol-based drugs, which, in addition to mucolytic action, also have antioxidant and anti-inflammatory properties and exhibit antibacterial activity against various types of bacteria. Erdosteine is a prodrug that is converted to the active metabolite M1 (MET 1), which has mucolytic properties. Experimental studies have confirmed that erdosteine prevents or reduces damage to lung tissue caused by oxidative stress, and also regulates the production of reactive oxygen species. The RESTORE study, the only study that examined the effect of a thiol-based drug in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with frequent exacerbations, confirmed that erdosteine significantly reduces the risk of acute exacerbations of COPD, reduces their duration, and also reduces the risk of hospitalization for COPD. The preventive effect of erdosteine against exacerbations of COPD was not affected by the presence or absence of inhaled corticosteroids (ICS) or the number of eosinophils in the blood. Recent studies on the pharmacological effects of erdosteine have shown promising results, which paves the way for the use of additional pharmacological effects of erdosteine as promising therapeutic strategies in patients with pulmonary diseases.

Keywords: COPD, erdosteine, carbocysteine, meta-analysis, N-acetylcysteine

For citation: Salukhov V.V., Nikolaev A.V., Ivanov V.V., Zhurkin M.A., Chugunov A.A., Marchenko D.A. Multifaceted properties of erdocystein and its place in the treatment of respiratory tract diseases. *Meditinskii Sovet*. 2022;16(18):82–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-82-89>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Современная внутренняя медицина – пульмонология здесь не исключение – подразумевает комплексное управление любым хроническим заболеванием, включая воздействие на этиологический фактор, патогенетические звенья болезни, а также на качество жизни пациента [1].

Эрдостеин [N-(карбоксиметилтиоацетил)-гомоцистеин тиолактон] представляет собой препарат на основе тиолов, относящийся к муколитическим средствам [2]. Тиолы представляют собой серосодержащие аналоги спиртов, характеризующиеся наличием сульфгидрильных (–SH) групп в активном центре. Они стабилизируют третичную и четвертичную структуры белков путем образования внутри и межцепочечных дисульфидных связей (S-S), играют важную роль в метаболизме и гомеостазе, а также отвечают за ряд физиологических и патологических процессов [3]. Эрдостеин содержит два атома серы, один из которых представляет собой тиоэфир в алифатической боковой цепи, а другой заключен в гетероциклическом кольце (тиолактон). Эти две группы –SH заблокированы, но эрдостеин метаболизируется в печени до соединения с раскрытием кольца, метаболита M1 (Met 1) или (±) -N-(2-карбоксиметилтиоацетил) гомоцистеина, который содержит свободный фармакологически активную –SH-группу по своей химической структуре [4].

Лекарства на основе тиолов, в частности эрдостеин, N-ацетил-1-цистеин (NAC) и S-карбоксиметилцистеин, имеют множество фармакологических эффектов, успешно используемых в лечении ряда респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), астму, и, возможно, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [3]. Эти препараты традиционно относятся к муколитическим средствам, поскольку они снижают вязкость и эластичность бронхиального секрета за счет уменьшения связей S-S в белках слизи. Однако препараты на основе тиолов могут действовать и как антиоксиданты непосредственно через свободные –SH-группы, служащие источником восстановительных эквивалентов, а также косвенно через пополнение уровня внутриклеточного глутатиона (GSH). Кроме того, препараты на основе тиолов воздействуют на воспаление и могут модулировать тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей в бронхах человека. Имеются также данные о том, что препараты на основе тиолов могут снижать адгезию бактерий к поверхности клеток респираторного эпителия и ингибировать образование биопленок, вызывая разрушение последних и тем самым потенцируя эффективность антибактериальной терапии [3].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭРДОСТЕИНА

Эрдостеин был впервые всесторонне описан в 1996 г. [1]. Хорошо зарекомендовавшая себя муколитическая активность эрдостеина была подтверждена дальнейшими исследованиями, в которых изучалось его влияние на раствор муцина *in vitro*, на мукоцилиарный транспорт у перепелов, на секрецию дыхательных путей у крыс и на кашлевые рефлексы у морских свинок [5]. У перепелов эрдостеин в дозе 600 мг/кг значительно стимулировал мукоцилиарный транспорт, в то время как изменения скорости мукоцилиарного транспорта в группе получавшей S-карбоксиметилцистеин были аналогичны показателям контрольной группы. Кроме того, эрдостеин вызывал гиперкранию у крыс с длительностью эффекта свыше 24 ч после его введения. Эрдостеин также значительно подавлял кашлевые рефлексы, вызванные лимонной кислотой, у морских свинок, не подавляя кашлевые рефлексы, вызванные механическими раздражителями. Данный факт очень важен, поскольку предполагает, что эрдостеин уменьшает кашель, вызванный только раздражителями, связанными с воспалением дыхательных путей, при этом не подавляя гомеостатический кашлевой рефлекс, вызванный механическими раздражителями, такими как наличие слизистых пробок [6].

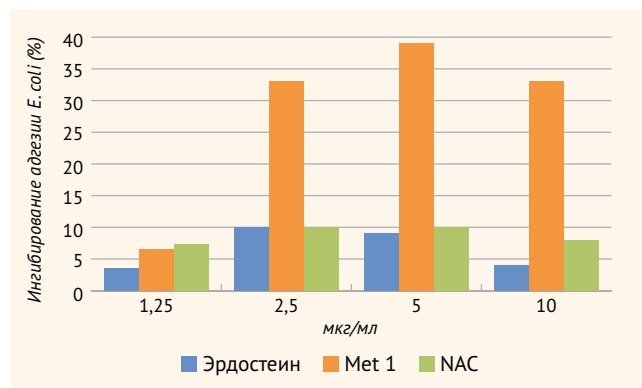
Помимо муколитической активности эрдостеина, внимание мирового научного сообщества сосредоточено также на антиоксидантных и противовоспалительных свойствах этой молекулы. Эрдостеин оказывает антиоксидантное действие на нейтрофилы и эозинофилы из-за действия его метаболита Met 1. Антиоксидантный эффект Met 1 был подтвержден в исследовании, продемонстрировавшем значительное дозозависимое подавление окислительных процессов в нейтрофилах человека [7]. Met 1 также был эффективен в предотвращении перекисного окисления липидов и повреждения ДНК в клетках аденокарциномы легкого человека за счет удаления внутриклеточных активных форм кислорода [8]. Другое исследование подтвердило, что группа –SH Met 1 способна снижать количество N-центрированных радикалов, что является механизмом, объясняющим антиоксидантный эффект эрдостеина [9]. Другие экспериментальные исследования также подтвердили эту гипотезу [10]. Помимо этого, в экспериментальных исследованиях, выполненных на моделях малых лабораторных животных, были обнаружены противовоспалительные свойства эрдостеина, проявляющиеся в виде снижения активности синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерлейкин-1β [11].

Не менее важным открытием были и выявленные антибактериальные свойства эрдостеина. Способность бактерий прикрепляться к клеткам слизистой оболочки связана с бактериальными поверхностными молекулами, называемыми фимбриями. Бактериальные фимбрии представляют собой спиральную сборку одного белка, называемого пилином, который содержит дисульфидные связи. Эрдостеин и Met 1 оказывают антибактериальное действие, влияя на целостность молекул пилина. Взаимодействие между –SH-группами Met 1 и внутрипочечными дисульфидными связями пилинов может вызывать морфологическое изменение структуры пилина, препятствующее связыванию бактериальных фимбрий с рецептором [12]. Так, по данным P. Braga et al. 1999 г., Met 1 значительно снижал адгезию *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки человека посредством ингибирования на фимбриальном уровне [13]. Графически данный эффект представлен на рис. 1.

Добавление Met 1 к кларитромицину усиливало ингибирование адгезивности *S. aureus* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с монотерапией анти-

● **Рисунок 1.** Сравнительный анализ влияния препаратов на адгезивность кишечной палочки.

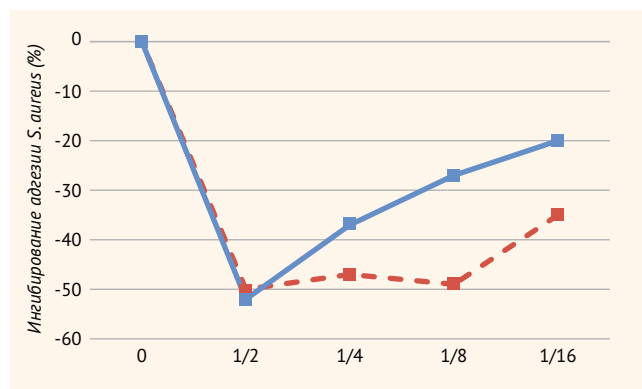
● **Figure 1.** Comparative analysis of the effect of the drugs on *Escherichia coli* adhesiveness



Результаты выражаются в процентах от окончательных средних значений по сравнению с контрольным уровнем.

● **Рисунок 2.** Влияние суб-МИК (10 мкг/мл) кларитромицина отдельно (сплошная линия) и в сочетании с Met 1 (пунктирная линия) на адгезивность *S. aureus*

● **Figure 2.** Effects of sub-MICs (10 µg/mL) of clarithromycin alone (solid line) and in combination with Met 1 (dashed line) on *S. aureus* adhesiveness



биотиком [14]. Аналогично комбинация Met 1 и ципрофлоксацина усиливала ингибирование адгезивности *S. aureus* и *E. coli* к клеткам слизистой оболочки человека по сравнению с применением одного ципрофлоксацина [15], что проиллюстрировано на рис. 2.

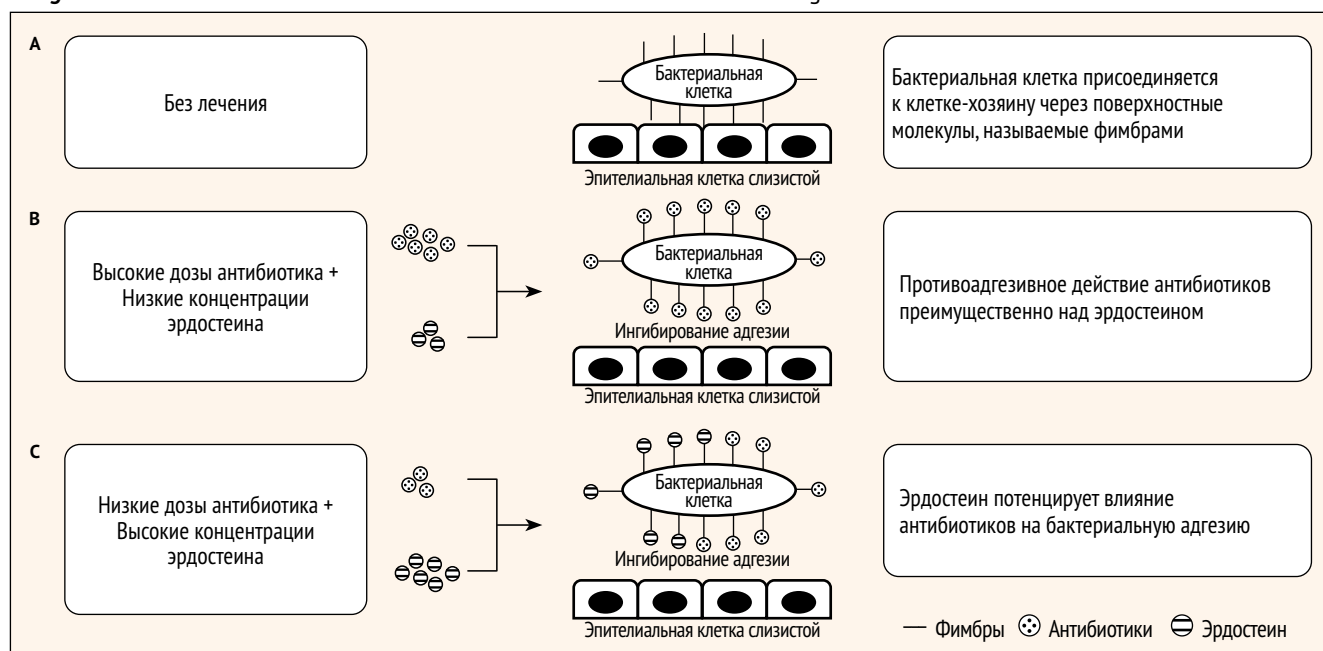
В исследовании, опубликованном G. Ricevuti et al., оценивалось проникновение амоксициллина в мокроту после однократного и многократного введения антибиотика, назначаемого как отдельно, так и в комбинации с эрдостеином. Было установлено, что у больных хроническим бронхитом в фазе обострения получавших эрдостеин, наблюдалось значительное повышение концентрации амоксициллина в мокроте. Наблюдаемый эффект был обусловлен способностью эрдостеина снижать вязкость бронхиального секрета. Эрдостеин разрушает дисульфидные связи, удерживающие гликопротеиновые волокна слизи вместе, что не только ускоряет мукоцилиарный транспорт, но и способствует лучшему проникновению антибиотика в бронхиальный секрет. Таким образом, достигаются более высокие локальные концентрации антибиотиков, что приводит к росту клинической эффективности [16]. Схематическое действие эрдостеина представлено на рис. 3.

Более того, как показано в клиническом исследовании, опубликованном C.F. Marchioni et al. в 1995 г., эрдостеин повышает эффективность амоксициллина при лечении хронического бронхита, не влияя на его переносимость. В этом двойном слепом клиническом исследовании, по сравнению с плацебо, эрдостеин назначали пациентам, проходящим антибактериальную терапию амоксициллином, в течение 7–10 дней. Эрдостеин был более активен, чем плацебо, и клиническое улучшение состояния пациента ускорилось, а безопасность повысилась [17]. Это доказывает, что при комбинированном применении эрдостеин потенцирует действие антибиотиков, что в итоге повышает эффективность терапевтической стратегии.

При этом в отличие от эрдостеина NAC, помимо ингибирования пенициллина и цефопина, также способен инактивировать тетрациклин и два антибиотика класса аминогликозидов, такие как неомицин и паромомицин [18]. В исследовании, опубликованном M. Goswami et al. в 2010 г., было проанализировано влияние NAC на различные антибиотики в отношении различных штаммов бактерий, вызывающих респираторные заболевания. Исследование показало, что присутствие NAC может снижать антибактериальную активность антибиотиков, таких как аминогликозиды, фторхинолоны и эритромицин [19]. Также в исследовании других авторов был обнаружен эффект химической нестабильности карбапенемов (в частности, имипенема и в меньшей степени меропенема и эртапенема) в присутствии NAC [20]. Все эти данные свидетельствуют о том, что применение NAC в сочетании с некоторыми антибиотиками не рекомендуется, т. к. это может повлиять на эффективность антибиотика в отличие от совместного применения эрдостеина.

Столь обширные положительные фармакологические эффекты молекулы эрдостеина послужили основой для проведения многочисленных клинических исследований в данной области.

● **Рисунок 3.** Антиадгезивный эффект эрдостеина в комбинации с антибиотиком
 ● **Figure 3.** Anti-adhesion effect of Erdosteine combined with an antibiotic drug



КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРДОСТЕИНА

В согласованном отчете Американского колледжа пульмонологов (ACCP) о лечении кашля, опубликованном в 1998 г., эрдостеин упоминается как препарат для лечения кашля у пациентов с бронхитом [21].

Однако уже в 1996 г. было признано, что эрдостеин обладает множественными фармакологическими эффектами, важными для лечения ХОБЛ вне обострения, и имеет потенциал для снижения риска обострения ХОБЛ [1]. Поэтому в дальнейшем были предприняты значительные усилия для оценки роли эрдостеина в тактике ведения пациентов с ХОБЛ как в ремиссии, так и в период обострения.

Клиническая эффективность 21-дневного лечения эрдостеином в дозе 300 мг 2 раза в сутки оценивалась у 170 больных ХОБЛ с хронической гиперсекрецией слизи. Общий показатель эффективности (частота кашля + тяжесть кашля + затрудненное дыхание + одышка), а также интенсивность и частота кашля были статистически значимыми в пользу эрдостеина по сравнению с плацебо [22].

В исследовании EQUALIFE оценивалась эффективность 8-месячного перорального лечения эрдостеином в дозе 300 мг два раза в день у 155 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести в зимний период. По сравнению с плацебо эрдостеин значительно снижал количество обострений ХОБЛ и количество дней госпитализации, а также улучшал качество жизни с более низкой средней общей стоимостью лечения заболевания [23].

Не менее интересные данные, подтверждающие фармакологический эффект эрдостеина в виде снижения оксидативного стресса, были получены в исследовании R. Dal Negro et al. в 2008 г. Эрдостеин (600 мг/сут), вводимый в течение 10 дней пациентам с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, вызывал существенное снижение уровня активной формы кислорода в крови и концентра-

ции ИЛ-8 в бронхиальном секрете после четвертого дня лечения и значительное снижение уровня 8-изопростана (продукт перекисного окисления липидов) в крови через 10 дней по сравнению с плацебо [24].

В 2017 г. было опубликовано исследование RESTORE (Reducing exacerbations and symptoms with oral erdosteine treatment for COPD). В этом исследовании изучалось влияние препарата на основе тиолов у 467 пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями. Для участия в этом исследовании пациенты должны были иметь два или более обострений ХОБЛ, требующих медицинского вмешательства, в течение предыдущих 12 мес., но не иметь обострений ХОБЛ в течение предыдущих 2 мес. После 2-недельного подготовительного периода 228 пациентов получали пероральный эрдостеин в утвержденной дозе 300 мг два раза в день, а 239 пациентов получали плацебо в течение 12 мес. в дополнение к их обычной поддерживающей терапии ХОБЛ. Эрдостеин снижал частоту обострений на 19,4% (0,91 против 1,13 обострений/пациент/год для эрдостеина и плацебо соответственно) в основном за счет влияния на частоту легких обострений (0,23 против 0,54 обострений/пациент/год для эрдостеина и плацебо соответственно). Эрдостеин вызывал снижение продолжительности всех обострений на 24,6% (9,5 ± 7,2 дня в группе эрдостеина против 12,6 ± 9,7 дня в группе плацебо) независимо от тяжести обострения. Эрдостеин также смог значительно улучшить субъективные оценки состояния, а также снизил продолжительность всех обострений на 6% (9,5 ± 7,2 дня в группе эрдостеина по сравнению с 12,6 ± 9,7 дня в группе плацебо) независимо от тяжести обострения [25]. Апостериорный анализ 254 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести по данным спирометрии (постбронхорасширяющий ОФВ₁ 50–79% от должного) в исследовании RESTORE, 126 из которых получали 300 мг эрдостеина два раза в день, а 128 – плацебо, про-

демонстрировал не только снижение средней частоты обострений при применении эрдостеина, по сравнению с плацебо на 47% (0,27 против 0,51 обострения на пациента в год соответственно), и снижение частоты легких обострений на 58,3% (0,23 против 0,53 обострения легкой степени на пациента в год), но также сокращение средней продолжительности обострений у пациентов, получавших эрдостеин (9,1 дня против 12,3 дня в группе плацебо), со значительным сокращением продолжительности легких и среднетяжелых и тяжелых обострений [26]. Кроме того, лечение эрдостеином приводило к увеличению среднего времени до первого обострения (182 дня для эрдостеина против 169 дней для плацебо) и среднего времени без обострений (279 дней для эрдостеина против 228 дней для плацебо).

М. Cazzola et al. в 2020 г. провели метаанализ соответствующих исследований в отношении применения эрдостеина у пациентов с ХОБЛ, опубликованных до 31 июля 2017 г. В результате было установлено, что лечение эрдостеином было связано со значительным уменьшением симптомов как по сравнению с плацебо, так и в сравнении с другими муколитиками. Результаты этого исследования показали, что эрдостеин в сочетании с антибиотиками более эффективен, чем монотерапия антибиотиками у пациентов с хроническим бронхитом/ХОБЛ, особенно при лечении острых инфекционных обострений, что послужило основанием для добавления эрдостеина к обычному лечению [12].

В Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2020 указано, что муколитические/антиоксидантные препараты, такие как эрдостеин, S-карбоксиметилцистеин и NAC, следует использовать у пациентов, не получающих ИГКС, поскольку они могут снизить риск острого обострения ХОБЛ и улучшить состояние здоровья. Однако между этими тремя препаратами на основе тиолов не делается различий. В связи с этим был проведен попарный и сетевой метаанализ для сравнительной оценки эффективности эрдостеина, S-карбоксиметилцистеина и NAC при обострении ХОБЛ,

а также для оценки продолжительности обострения ХОБЛ и влияния на частоту госпитализаций. М. Rogliani et al. в 2019 г. проверили метаанализ данных, полученных из семи РКИ, включающих 2 753 пациента с ХОБЛ (11,15% получали эрдостеин в дозе 600 мг/сут; 18,27% получали S-карбоксиметилцистеин в дозе 1 500 мг/сут; 20,41% получавших NAC в дозе 1 200 мг/сут и 50,16% получавших плацебо). Все три препарата значительно снижали риск обострения ХОБЛ, но сетевой метаанализ показал, что эрдостеин является наиболее эффективным средством для предотвращения риска обострения ХОБЛ, за ним следуют S-карбоксиметилцистеин и NAC [27].

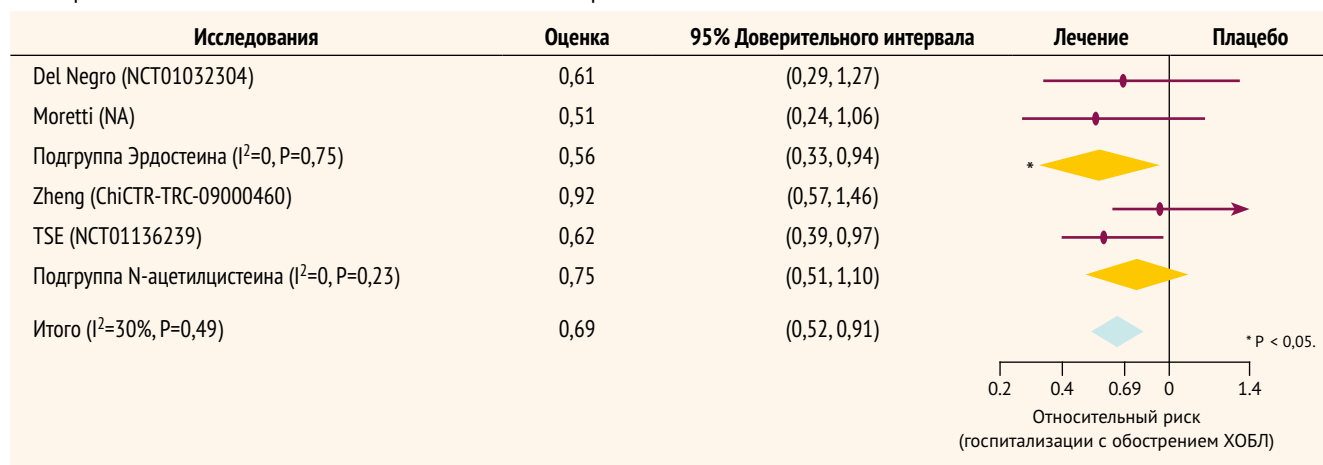
Анализ числа пациентов, нуждающихся в лечении, показал, что 10,11% пациентов должны были лечиться эрдостеином в течение 1 года, чтобы предотвратить одно обострение ХОБЛ, по сравнению с плацебо, в то время как значения нуждающихся в лечении для обоих S-карбоксиметилцистеин и NAC существенно не отличались от плацебо. Было установлено, что только эрдостеин снижал риск развития по крайней мере одного обострения ХОБЛ и риск госпитализации из-за обострения ХОБЛ, в то время как эрдостеин и NAC значительно снижали продолжительность обострения ХОБЛ, что продемонстрировано на рис. 4.

Все три препарата в целом хорошо переносились [27]. Наиболее вероятно, что данный эффект связан с особенностями молекулы эрдостеина, имеющей больший период полувыведения (5 ч) в сравнении с NAC (1 ч), что позволяет поддерживать более длительное время активную концентрацию препарата в организме и, как следствие, приводит к более быстрому терапевтическому эффекту.

Представленные выше позитивные эффекты эрдостеина при ХОБЛ могут быть востребованы и при острой инфекционной патологии респираторного тракта. Это было продемонстрировано в недавнем исследовании ERICA (Erdostemed in acute Respiratory Infections in Children – could we rationalise the Antibiotic treatment?), выполненном на детях дошкольного возраста с рецидивирующей острой инфекцией верхних дыхательных путей [28].

● **Рисунок 4.** Диаграмма попарного метаанализа вторичных конечных точек: влияние эрдостеина и N-ацетилцистеина на риск госпитализации из-за обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо

● **Figure 4.** Forest plot of pair-wise meta-analysis of secondary endpoints: impact of Erdosteine and N-acetylcysteine on the risk of hospitalization due to acute exacerbation of COPD vs. placebo



Использование эрдостеина (назначаемого по массе тела) привело к значимо более редкому применению антибактериальных препаратов по сравнению с предшествующим сезоном. Среднее количество антибиотиков, использованных во время исследуемого сезона, составило 0,06 (95% ДИ: 0,04; 0,09) против 2,32 (95% ДИ: 2,24; 2,39) в предыдущем сезоне; $p < 0,001$. Авторы данной работы сделали вывод, что своевременное назначение эрдостеина при начальных признаках предполагаемо вирусных острых бронхитов или трахеобронхитов способствует значительному сокращению антибиотикотерапии у детей и обладает хорошим противорецидивным потенциалом.

Эти результаты поддерживает и более раннее рандомизированное исследование, сопоставлявшее у детей (2–12 лет) с острыми заболеваниями нижних дыхательных путей эффективность комбинированного применения эрдостеина и амоксициллина с изолированным использованием амоксициллина при одинаковых сроках лечения – 7,5 дней. По данным исследования, начиная с 3-го дня наблюдения группа комбинированного лечения демонстрировала значимо более эффективное влияние на тяжесть кашля и выраженность хрипов, чем группа пациентов, получавших только амоксициллин [29]. В другом клиническом исследовании у пациентов старше 18 лет с острым бронхитом и продуктивным кашлем оценивали эффективность и переносимость эрдостеина в комбинации с котримоксазолом. Это исследование подтвердило, что комбинированное лечение ускоряет разрешение бронхита, способствуя более быстрому восстановлению проходимости дыхательных путей и уменьшению кашля [30]. Подобная эффективность эрдостеина при острых бронхитах с продуктивным кашлем, а также его репутация своего рода «усилителя» антибактериальных препаратов, доказанная в многочисленных исследованиях, определила популярность препарата в реальной клинической практике и нашла свое отражение в многочисленных практических рекомендациях и обзорах [31].

Еще один небезынттересный аспект применения эрдостеина изучен в период пандемии (COVID-19) у пациентов, перенесших инфекцию среднетяжелого и тяжелого течения (с дыхательной недостаточностью), которые в раннем постковидном периоде нередко характеризовались утомляемостью, сухим кашлем, одышкой и связанным с этим снижением качества жизни. Добавление у них к стандартной терапии эрдостеина в суточной дозе 600 мг в сутки в течение 15 дней после госпитализации по сравнению с контролем приводило к достоверному повышению качества жизни по данным опросника (HRQoL) со значимым нивелированием одышки и других приведенных жалоб [32]. Авторы исследования связали продемонстрированный положительный эффект эрдостеина не с муколитическими, а с антиоксидантными свойствами препарата, снижающими выраженность оксидативного стресса, вызванного инфекцией, что по вышеописанному «глутатионовому» механизму способствовало более эффективному восстановлению респираторного тракта после COVID-19.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭРДОСТЕИНА В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

В настоящий момент нет ни одного исследования, доказывающего эффективность применения эрдостеина в качестве дополнительной терапии к стандартным методам лечения бронхиальной астмы. Однако данные экспериментального исследования на модели аллергического воспаления, инициированного у морских свинок, показали, что 10-дневное лечение эрдостеином приводило к бронходилатации и стимуляции частоты цилиарных сокращений, но не влияло на кашлевой рефлекс, вызванный раздражителем, что является положительным результатом, поскольку указывает на то, что эрдостеин не подавляет экстракцию слизи из дыхательных путей при кашле [33].

Эрдостеин продемонстрировал умеренное снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-5 и IL-13 и увеличение концентрации IL-10, являющихся мощными регуляторами аллергических воспалительных реакций. Эти результаты предполагают перспективность применения эрдостеина у пациентов с бронхиальной астмой в качестве дополнительной терапии.

Этот же уникальный среди муколитических препаратов противовоспалительный профиль, который демонстрирует эрдостеин, может быть востребован и при COVID-19, как известно, вызывающий гипертрофическую реакцию с развитием цитокинового шторма [34]. Действительно, индуцированное эрдостеином снижение выработки изопростана в дыхательных путях, а также уменьшение С-реактивного белка в плазме крови может вносить позитивный вклад в терапию новой коронавирусной инфекции и, безусловно, подразумевает необходимость дальнейших его исследований при COVID-19 [35].

Препараты на основе тиолов также могут быть полезны для лечения ИЛФ из-за участия кислородных радикалов и снижения уровня концентраций глутатиона в патогенезе и прогрессировании ИЛФ [2]. Несколько экспериментальных исследований показали, что эрдостеин эффективен в предотвращении индуцированного блеомицином фиброза легких у крыс, вероятно, за счет подавления накопления нейтрофилов, снижения перекисного окисления липидов и поддержания антиоксидантных свойств и свойств абсорбера свободных радикалов [36].

В литературе также представлены данные об ингибирующем влиянии эрдостеина на легочное воспаление путем торможения продукции IL-6, TNF- α и NF- κ B, что также предотвращает индуцированный блеомицином легочный фиброз. Эти экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение эрдостеина заслуживает дальнейшего изучения у пациентов с ИЛФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эрдостеин обладает широким спектром фармакологических эффектов, такими как антиоксидантный, противовоспалительный и антибактериальный, а также способен влиять на тонус бронхов. Эта особенность делает молекулу эрдостеина чрезвычайно интересной при неко-

торых патологиях дыхательной системы. Возможность контролировать ХОБЛ и ее прогрессирование, улучшение качества жизни пациентов позволяют использовать эрдо-стеин как действенное средство профилактики и лечения обострений ХОБЛ в реальной клинической практике. Также имеющаяся доказательная база позволяет с успе-хом применять эрдостеин и при острых заболеваниях нижних дыхательных путей. Перспективным является проведение дальнейших исследований по применению эрдостеина при других острых и хронических заболева-ниях легких, а также при COVID-19, где реализация мно-гочисленных эффектов препарата может способствовать

более эффективной профилактике и терапии легочной патологии. Немаловажным при этом является хороший профиль безопасности препарата, обусловленный тем, что эрдостеин является пролекарством и практически не имеет побочных эффектов, не проявляя межлекар-ственного взаимодействия и не требуя пересмотра сопут-ствующего лечения, что позволяет применять данную терапию у лиц широкого возрастного диапазона с самой разнообразной коморбидной патологией.



Поступила / Received 16.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2022

Принята в печать / Accepted 03.10.2022

Список литературы / References

1. Салухов В.В., Харитонов М.А. (ред.). *Практическая пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 416 с. Salukhov V.V., Kharitonov M.A. (eds.). *Experimental Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 416 p. (In Russ.)
2. Dechant K.L., Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875–881. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652060-00009>.
3. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452–463. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.04.015>.
4. Miyake K., Kaise T., Hosoe H., Akuta K., Manabe H., Ohmori K. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–209. <https://doi.org/10.1007/s000110050447>.
5. Hosoe H., Kaise T., Ohmori K., Isohama Y., Kai H., Takahama K., Miyata T. Mucolytic and antitussive effects of erdosteine. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51(8):959–966. <https://doi.org/10.1211/0022357991773230>.
6. Hattori M. Mucociliary function of chronic inflammation in upper and lower airways. *Auris Nasus Larynx*. 1994;21(4):219–225. [https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(12\)80048-8](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(12)80048-8).
7. Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(8):739–746. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300281>.
8. Marabini L., Calò R., Braga P.C. Protective effect of erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700–706. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300590>.
9. Braga P.C., Culici M., Dal Sasso M., Falchi M., Spallino A. Free radical scavenging activity of erdosteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacol*. 2010;85(4):195–202. <https://doi.org/10.1159/000275065>.
10. Boyaci H., Maral H., Turan G., Başyigit I., Dillioğlugil M.O., Yildiz F. et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem*. 2006;281(1–2):129–137. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-0640-3>.
11. Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K., Han E.S., Lee C.S. Depressant effects of amroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173–179. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x>.
12. Cazzola M., Page C., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020;80(17):1799–1809. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01412-x>.
13. Braga P.C., Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(4):344–350. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300425>.
14. 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(3):208–214. <https://doi.org/10.1159/000063223>.
15. Dal S.M., Bovio C., Culici M., Braga P.C. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2–3):75–82. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12224380>.
16. Ricevuti G., Mazonne A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B. 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. <https://doi.org/10.1136/thx.43.8.585>.
17. Marchionni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedà G., Mancini C. 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(11):612–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8688986>.
18. Saggars B.A., Lawson D. Some observations on the penetration of antibiotics through mucus *in vitro*. *J Clin Pathol*. 1966;19(4):313–317. <https://doi.org/10.1136/jcp.19.4.313>.
19. Goswami M., Jawali N. N-acetylcysteine-mediated modulation of bacterial antibiotic susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3529–3530. <https://doi.org/10.1128/aac.00710-10>.
20. Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.D., Rossolini G.M., Pallecchi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7513–7517. <https://doi.org/10.1128/aac.01334-16>.
21. Irwin R.S., Boulet L.P., Cloutier M.M., Fuller R., Gold P.M., Hoffstein V et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*. 1998;114(Suppl. 2):133S–181S. https://doi.org/10.1378/chest.114.2_supplement.133s.
22. Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion. *Rev Mal Respir*. 1999;16(4):521–528. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10549062>.
23. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15553660>.
24. 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. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2007.07.004>.
25. Dal Negro R.W., Wedzicha J.A., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicero A.F. et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700–1711. <https://doi.org/10.1183/13993003.00711-2017>.
26. Calverley P.M., Page C., Dal Negro R.W., Fontana G., Cazzola M., Cicero A.F. et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;2019:2733–2744. <https://doi.org/10.2147/COPD.S221852>.
27. Rogliani P., Matera M.G., Page C., Puxeddu E., Cazzola M., Calzetta L. 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. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
28. Kopriva F., Latalova V. Improving the Primary Care Management of Preschool Children with Recurrent Acute Respiratory Tract Infections in the Czech Republic: Prompt Use of Erdosteine Can Reduce Antibiotic Prescribing. *Qual Prim Care*. 2019;27(4):36–42. Available at: <https://www.primescholars.com/articles/improving-the-primary-care-management-of-preschool-children-with-recurrent-acute-respiratory-tract-infections-in-the-czech-republ.pdf>.
29. Balli F., Bergamini B., Calistrò P., Ciofu E.P., Domenici R., Doros G. et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007;45(1):16–22. <https://doi.org/10.5414/cpp45016>.
30. Höttinger 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.
31. Салухов В.В., Харитонов М.А., Николаев А.В., Зайцев А.А., Казанцев В.А., Иванов В.В. и др. Острый бронхит: от понимания этиологии к адекватной терапии. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2019;(1):206–213. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=l8xbld9f9s814791037&id=37141871>. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Nikolaev A.V., Zaitsev A.A., Kazantsev V.A., Ivanov V.V. et al. Acute bronchitis: from understanding etiology to adequate therapy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(1):206–213. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?ysclid=l8xbld9f9s814791037&id=37141871>.

32. Santus P, Tursi F, Croce G, Di Simone C, Frassanito F, Gaboardi P et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):713. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.713>.
33. Fraňová S, Kazimierová I, Pappová L, Molitorisová M, Jošková M, Šutovská M. The effect of erdosteine on airway defence mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;54:60–67. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2018.11.006>.
34. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В. и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет*. 2020;(21):96–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
- Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Kryukov E.V., Stepanova T.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V. et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(21):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-96-102>.
35. Iciek M, Bilska-Wilkosz A, Kozdrowicki M, Górny M. Reactive Sulfur Compounds in the Fight against COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(6):1053. <https://doi.org/10.3390/antiox11061053>.
36. Yildirim Z, Kotuk M, Iraz M, Kuku I, Ulu R, Armutcu F., Ozen S. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis by oral sulfhydryl containing antioxidants in rats: erdosteine and N-acetylcysteine. *Pulm Pharmacol Ther*. 2005;18(5):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.02.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Салухов В.В.

Написание текста – Салухов В.В., Николаев А.В., Иванов В.В., Журкин М.А., Чугунов А.А., Марченко Д.А.

Сбор и обработка материала – Николаев А.В., Иванов В.В.

Обзор литературы – Салухов В.В., Чугунов А.А.

Перевод на английский язык – Марченко Д.А.

Анализ материала – Салухов В.В.

Подготовка рисунков – Марченко Д.А., Журкин М.А., Чугунов А.А.

Редактирование – Салухов В.В., Николаев А.В.

Утверждение окончательного варианта статьи – Салухов В.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov

Text development – Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov, Mikhail A. Zhurkin, Alexander A. Chugunov, Daniil A. Marchenko

Collection and processing of material – Andrey V. Nikolaev, Vladimir V. Ivanov

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Alexander A. Chugunov

Translation into English – Daniil A. Marchenko

Material analysis – Vladimir V. Salukhov

Figure preparation – Daniil A. Marchenko, Mikhail A. Zhurkin, Alexander A. Chugunov

Editing – Vladimir V. Salukhov, Andrey V. Nikolaev

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Николаев Андрей Владимирович, к.м.н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; SPIN-код: 5622-1765; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Иванов Владимир Владимирович, к.м.н., начальник пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>; SPIN-код: 1736-8285; sea-89@yandex.ru

Журкин Михаил Александрович, к.м.н., старший ординатор пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-0387-1090>; SPIN-код: 7579-8035; mikhail.pulmo@mail.ru

Чугунов Александр Алексеевич, преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; SPIN-код: 3839-7619; alexandrchugun@yandex.ru

Марченко Даниил Александрович, курсант 6-го курса факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-7585-3532>; Timberproof@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; vlasaluk@yandex.ru

Andrey V. Nikolaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3209-3742>; nikolaevpulmdoc@mail.ru

Vladimir V. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department of the 1st Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2310-4518>; sea-89@yandex.ru

Mikhail A. Zhurkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Resident of the Pulmonology Department of the 1st Clinic (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0387-1090>; mikhail.pulmo@mail.ru

Alexander A. Chugunov, Lecturer of the 1st Department (Advanced Physician Therapy), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2532-6133>; alexandrchugun@yandex.ru

Daniil A. Marchenko, Cadet of the 6th year of the Faculty of Training Doctors (for the Ground, Missile and Airborne Forces), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7585-3532>; Timberproof@gmail.com

ИННОВАЦИЯ ОТ КАШЛЯ В XXI ВЕКЕ



ТАК БОЛЕЛИ РАНЬШЕ



РЕКЛАМА

ТАК ВЫЗДОРАВЛИВАЮТ СЕЙЧАС



СПОСОБСТВУЕТ:

- УСКОРЕНИЮ ВЫВЕДЕНИЯ МОКРОТЫ¹
- СНЯТИЮ ВОСПАЛЕНИЯ²
- ПОДДЕРЖКЕ ЛЕГОЧНОГО ИММУНИТЕТА³



ELMUCIN.RU

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эльмуцин ЛП-003628 от 27.07.2021.

¹ В составе комплексной терапии в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению ² Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В. Новые возможности мукоактивной терапии у больных с патологией респираторного тракта. Медицинский совет. 2019; 8: 66-70. ³ За счет повышения уровня IgA у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, Инструкция по медицинскому применению N-M-ELM-2021_07-49

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ