

Многоликий эрдостеин: факты на стол

С.Л. Бабак^{✉1}, М.В. Горбунова¹, М.А. Карнаушкина²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Аннотация

Эрдостеин является мукоактивным агентом, принадлежащим к группе тиоловых препаратов с выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и антибактериальной активностью в отношении множества респираторных патогенов. После трансформации в печени он метаболизируется до соединения с открытым кольцом М1 (MET-1), которое обладает уникальными свойствами. В исследовании RESTORE (2022 г.) подтверждено, что эрдостеин значительно снижает риски тяжелых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сокращает их длительность, уменьшает число госпитализаций с развитием острой дыхательной недостаточности. Его уникальные профилактические свойства не зависят от назначения пациентам с ХОБЛ ингаляционных или системных глюкокортикостероидов (ГКС), а также от уровня эозинофилии крови. Полученные результаты контрастируют с имеющейся стратегией терапии, в которой тиоловые муколитики показаны пациентам, не использующим терапию ингаляционными и/или системными ГКС. Соответственно, подтверждается предположение о применении эрдостеина у пациентов с ХОБЛ в качестве препарата для поэтапной отмены терапии ингаляционными ГКС.

Ключевые слова: эрдостеин, активные формы кислорода, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, исследование RESTORE

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Карнаушкина М.А. Многоликий эрдостеин: факты на стол. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):182–186. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202740

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The multifaceted erdosteine: facts on the desk. A review

Sergey L. Babak^{✉1}, Marina V. Gorbunova¹, Mariia A. Karnaushkina²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Erdosteine is a mucoactive agent belonging to the group of thiol drugs with antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activity against a number of major respiratory pathogens. After transformation in the liver, erdosteine is metabolized to a compound with an open ring M1 (MET-1) having unique properties. In the RESTORE study (2022), it was confirmed that erdosteine significantly reduces the risks of severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), reduces their duration, and reduces the number of hospitalizations with acute respiratory failure (ARF). The unique preventive properties of erdosteine do not depend on the administration of inhaled (ICS) or systemic (SCS) corticosteroids to COPD patients, as well as on the level of eosinophilia in the blood. The results obtained contrast with the available therapy strategy, where thiol mucolytics are indicated in patients who do not use ICS-therapy and/or SCS-therapy. Moreover, this confirms the assumption about the use of erdosteine in COPD patients as a drug for the phased withdrawal of ICS-therapy.

Keywords: erdosteine, reactive oxygen species, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, RESTORE study

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Karnaushkina MA. The multifaceted erdosteine: facts on the desk. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):182–186. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202740

Введение

Эрдостеин [N-(карбоксиметил-тиоацетил)-гомоцистеин-тиолактон] представляет собой пролекарство на основе тиола, классифицированное как мукоактивное средство [1]. Тиолы являются сернистыми аналогами спиртов, с присутствием в их активном центре сульфгидрильных групп (SH-групп). Они способны стабилизировать третичную и четвертичную структуру белков путем внутренних и меж-

цепочечных дисульфидных связей (S-S), играют многофункциональную метаболическую/гомеостатическую роль в ряде физиологических и патологических процессов [2]. Эрдостеин содержит 2 SH-группы, одна из них – тиозфир в алифатической боковой цепи, а другая – тиолактон (атом серы, заключенный в гетероциклическое кольцо). Изначально обе группы заблокированы, однако при трансформации в печени пролекарство превращается в соединение с фарма-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. физиотерапии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: sergbabak@mail.ru

Горбунова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. физиотерапии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: mgorb@mail.ru

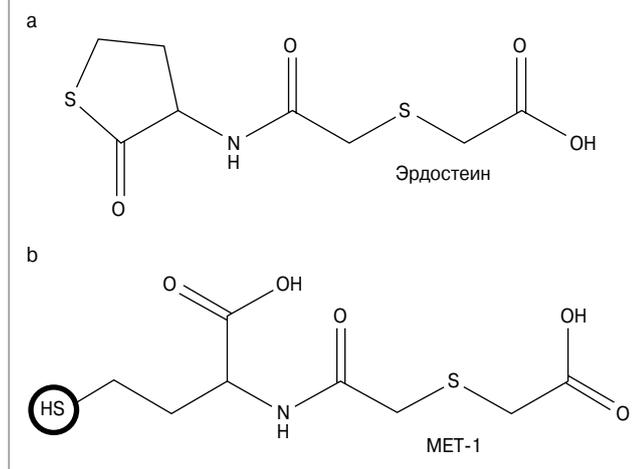
Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач-пульмонолог. E-mail: kar3745@yandex.ru

[✉]**Sergey L. Babak** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Marina V. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: mgorb@mail.ru

Mariia A. Karnaushkina – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Рис. 1. Схематическое представление химической формулы эрдостеина (а) и MET-1 (b). Адаптировано из [3].



кологически активной SH-группой [N-(2-карбоксиметилтиоацетил) гомоцистеина], получившее название активного метаболита M1, или MET-1 [3] (рис. 1).

Известно, что мукоактивные тиолы (мТИО), такие как эрдостеин, N-ацетил-L-цистеин (НАС), S-карбоксиметилцистеин (S-СМС), имеют плейотропные эффекты, особенно среди пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой и, возможно, идиопатическим легочным фиброзом [2]. Традиционно они рассматриваются как мукоактивные агенты, поскольку существенно уменьшают эластичность и вязкость секрета за счет разрыва S-S-связей в белках слизи. Более того, мТИО могут рассматриваться как антиоксиданты по причине существования в них свободных SH-групп, служащих источником «восстанавливающих электронов», а также вследствие возможности пополнения внутриклеточных уровней активных форм глутатиона. Важно и то, что такие тиолы способны препятствовать воспалительным процессам и снижать тонус гладкой мускулатуры бронхов дыхательных путей (ДП) человека. Установлено, что мТИО эффективно подавляют адгезию бактерий к поверхности клеток респираторного эпителия и уменьшают возможность формирования микробных биопленок. Разрушая структуру биопленки, они существенно повышают эффективность антибактериальной терапии [2]. Доказанные эффекты препаратов на основе мТИО обобщены в табл. 1.

Следует оговориться, что клинические свойства эрдостеина как лекарственного препарата всесторонне изучали в 1996 г. [1]. В данном научном обзоре мы анализировали и обобщали новые данные с января 2003 по январь 2023 г. на основании поиска информации в системах Embase, Medline, Scopus, Google Scholar. Мы дополнили поиск отслеживанием обратного цитирования соответствующих публикаций по библиографическим базам данных и провели анализ имеющихся рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по базе ClinicalTrials.gov, выбрав наиболее важные.

Обновленная фармакология эрдостеина

Муколитическая активность

Высокая муколитическая активность эрдостеина подтверждена *in vitro* при изучении мукоцилиарного транспорта лабораторных птиц (перепелов), изменении секреции ДП у лабораторных крыс, оценке кашлевого рефлекса (КР) у морских свинок. Например, у перепелов эрдостеин 600 мг/кг (а не 300 мг/кг, как изучалось ранее) значительно усиливал мукоцилиарный транспорт по сравнению с группой сравнения, получившей S-СМС, в которой

Таблица 1. Доказанные эффекты тиоловых препаратов

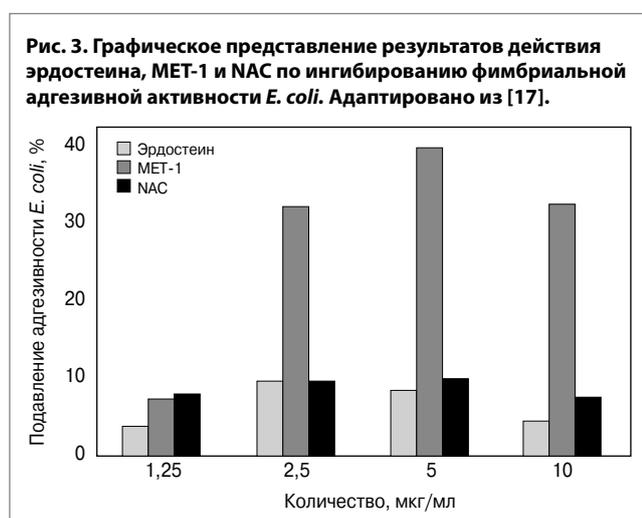
Установленные активности	Эрдостеин	НАС	S-СМС
<i>Муколитическая активность</i>			
Снижение вязкости мукопротеинов	+	+	+
Снижение бронхиальной секреции	-	+	+
Усиление мукоцилиарного клиренса	+	+	+
<i>Антиоксидантная активность</i>			
Снижение прооксидантного профиля	+	+	+
Повышение антиоксидантного профиля	+	+	+
<i>Противовоспалительная активность</i>			
Уменьшение нейтрогенного воспаления	-	+	-
Уменьшение высвобождения цитокинов	+	+	+
Снижение синтеза протеиназ	+	+	-
Снижение уровня провоспалительных белков и активация факторов транскрипции	+	+	+
Прямая и непрямая антибактериальная активность			
Уменьшение нейтрофильных внеклеточных ловушек и активация нейтрофилов	-	+	-
Бактериостатический эффект	-	+	-
Снижение адгезии бактерий к эпителию	+	+	+
Снижение образования биопленок	+	+	-
Усиление активности антибиотиков	+	±	+
Репликация вируса и инфицированность	-	+	+
Примечание: + активность есть; ± активность малоопытна; - активности нет.			

результаты были аналогичны эффектам группы контроля. В другом исследовании *in vitro* эрдостеин значительно усиливал секрецию в ДП крыс, при этом эффект сохранялся на протяжении 24 ч [4]. Кроме того, эрдостеин значительно подавлял КР, вызванный лимонной кислотой, у морских свинок, однако он не оказывал действия на КР, вызванный механическими стимулами. Соответственно, эрдостеин уменьшает ирритативный воспалительный кашель, но не действует на гомеостатический КР, вызванный, например, слизистыми пробками. Такая особенность эрдостеина потенцирует возможность к экспекторации секрета [5]. В исследовании N. Cohen (2006 г.) установлено, что высокая муколитическая активность эрдостеина стимулировала мукоцилиарный клиренс верхних ДП человека при любом типе воспаления (вирусном и бактериальном) [6].

Антиоксидантная и противовоспалительная активность

Выраженное антиоксидантное действие связано с MET-1 и его активностью в отношении нейтрофилов и эозинофилов. Такие эффекты MET-1 обнаружены к аниону O_2^- , перекиси водорода (H_2O_2) и хлорноватистой кислоте. Например, *in vitro* эрдостеин (как пролекарство) не изменял количества активных форм кислорода (АФК), но в значительной степени поглощал H_2O_2 и хлорноватистую кислоту [7]. MET-1 активно предотвращал окислительный стресс и повреждения ДНК, вызванные H_2O_2 в клетках A549 аденокарциномы легкого человека, путем удаления из них внутриклеточных АФК [8]. Кроме того, свободная SH-группа MET-1 способна существенно снижать число N-центрированных радикалов, чем объясняется выраженный антиоксидантный эффект [9]. Другие вызванные окислительным стрессом эффекты эрдостеина по предотвращению или уменьшению повреждений легочной ткани обнаружены в эксперименте на моделях лабораторных животных [10].

Поскольку образование АФК активирует различные клеточные «сигнальные пути», что, соответственно, индуцирует экспрессию воспалительных белков, не вызывает



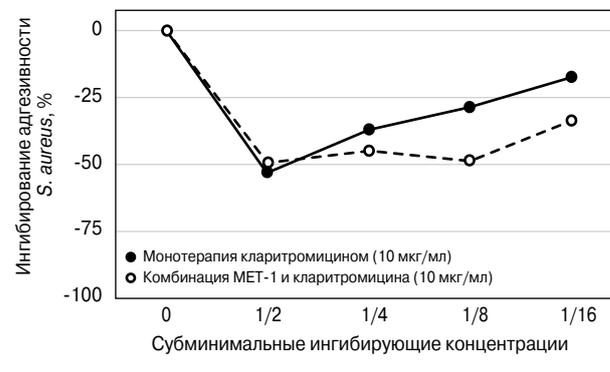
удивления и выраженное противовоспалительное действие эрдостеина [11] (рис. 2).

Эрдостеин подавляет активность:

- 1) провоспалительного нуклеарного фактора каппа-би, индуцируемого липополисахаридами (ЛПС) в макрофагах лабораторной мыши [12];
- 2) фактора некроза опухоли альфа, провоспалительного интерлейкина-1β, радикалов АФК в альвеолярных макрофагах лабораторной крысы [13].

К. Hayashi и соавт. (2000 г.) сообщали о том, что эрдостеин подавляет ЛПС-индуцированное нейтрофильное повреждение легких лабораторных мышей [14], что впоследствии подтверждено при исследовании ЛПС-индуцированного апоптоза бронхиального эпителия лабораторных крыс [15]. В клинических условиях МЕТ-1 выраженно подавляет высвобождение эластазы из нейтрофилов человека, вызванное синтетическим хемотаксическим пептидом (N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином) [16]. Эрдостеин и МЕТ-1 оказывают выраженное антибактериальное действие посредством изменения структуры молекул пилина (волоконистого белка бактерий, используемого для обмена генетическим материалом или в качестве механизма клеточной адгезии). Взаимодействие открытых SH-групп с внутрищелочными S-S-связями в пилинах способствует морфологическому изменению структуры пилина (выпрямляет его), что предотвращает связывания бактериальных фимбрий с рецептором эпителиальной клетки (бактериальную адгезию). В исследовании Р. Braga и соавт. (2001 г.) МЕТ-1 существенно подавлял бактериальную адге-

Рис. 4. Графическое представление действия ингибирующих концентраций кларитромицина (10 мкг/мл) и комбинации МЕТ-1 и кларитромицина (10 мкг/мл) на подавление адгезивной активности S. aureus на фимбриальном уровне. Адаптировано из [18].



зию *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки (СО) человека посредством изменений на фимбриальном уровне (рис. 3) [17].

По сравнению с монотерапией комбинирование МЕТ-1 с антибиотиком (кларитромицином) потенцировало подавление адгезивной способности *S. aureus* к клеткам СО человека (рис. 4). Более того, комбинирование МЕТ-1 с ципрофлоксацином значительно подавляло адгезивную способность к клеткам СО человека как *S. aureus*, так и *E. coli* по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином [18]. Фактически мукоактивность эрдостеина способствовала лучшему проникновению антибиотиков и положительно влияла на антимикробную терапию [2].

Роль эрдостеина в терапии пациентов с ХБ и ХОБЛ

В настоящее время существует несколько систематических крупных анализов действия эрдостеина у пациентов с ХБ и ХОБЛ. Первый, выполненный М. Cazzola и соавт. (2010 г.), включил в себя 15 релевантных исследований из 31 обнаруженных. Причинами исключения исследований стали:

- 1) оценка только реологии слизи;
- 2) изучение только диапазона доз;
- 3) неадекватный дизайн;
- 4) отсутствие оценки симптомов до 10 дней;
- 5) недостаточная информация об эффективности.

Кроме того, только одно из 15 отобранных РКИ с репрезентативной выборкой (1046 взрослых пациентов) опубликовано после 1996 г. [19].

В результате метаанализа обнаружено, что терапия эрдостеином приводит к значительному улучшению респираторных симптомов как в сравнении с «привычными» муколитиками (S-CMC, NAC), так и с плацебо. Убедительно показано, что комбинация эрдостеина с антибиотиками более эффективна, чем монотерапия антибиотиками, особенно при инфекционных обострениях у пациентов с ХБ/ХОБЛ. Установлено, что комбинирование эрдостеина со стандартной терапией обострений у пациентов ХОБЛ быстро устраняет симптомы и уменьшает их продолжительность. Однако однозначной пользы эрдостеина по устранению кашля и мокроты у пациентов с ХБ/ХОБЛ стабильного течения не выявлено, что, возможно, связано с коротким периодом наблюдения за такими пациентами в релевантных РКИ [19].

В другом систематическом обзоре с метаанализом М. Cazzola и соавт. (2018 г.) изучали эффекты эрдостеина по результатам 10 РКИ с включением 1278 пациентов с ХБ/ХОБЛ (52,66% – в группе активного лечения, 47,34% – в контрольной). Терапия эрдостеином значительно улучшала клиническую картину по результатам оценочного

Таблица 2. Влияние эрдостеина на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ

	Частота обострений, пациент/год		Эффект	
	эрдостеин	плацебо	Δ vs. плацебо, %	p
Все пациенты	0,27	0,51	-44,72	0,003
Пациенты, получающие иГКС-терапию	0,30	0,54	-44,20	0,002
Пациенты, не получающие иГКС-терапию	0,26	0,49	-46,90	0,003

Примечание. Δ vs. плацебо, % – процент различий между основной группой и контролем; p – достоверность различий.

теста по ХОБЛ – CAT-теста (COPD Assessment Test – CAT), а также достоверно уменьшала риски тяжелых обострений с госпитализациями по сравнению с контрольной группой. При назначении эрдостеина пациентам с ХОБЛ значительно уменьшались как время до следующего обострения, так и длительность госпитализации по сравнению с контрольной группой [20].

Отдельного внимания заслуживает апостериорный анализ мультицентрового РКИ RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD), выполненный P. Calverley и соавт. (2022 г.), по изучению влияния тиоловых муколитиков на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получающих и не получающих системные (сГКС) или ингаляционные ГКС (иГКС). Оценку проводили у пациентов с ХОБЛ с умеренными [GOLD-2 (глобальная инициатива по ХОБЛ) 2; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 50–79% от должного; n=254] или тяжелыми (GOLD-3; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 30–49% от должного; n=191) функциональными нарушениями, которым в дополнение к базисной терапии на 12 мес назначали эрдостеин 300 мг 2 раза в день или плацебо [21].

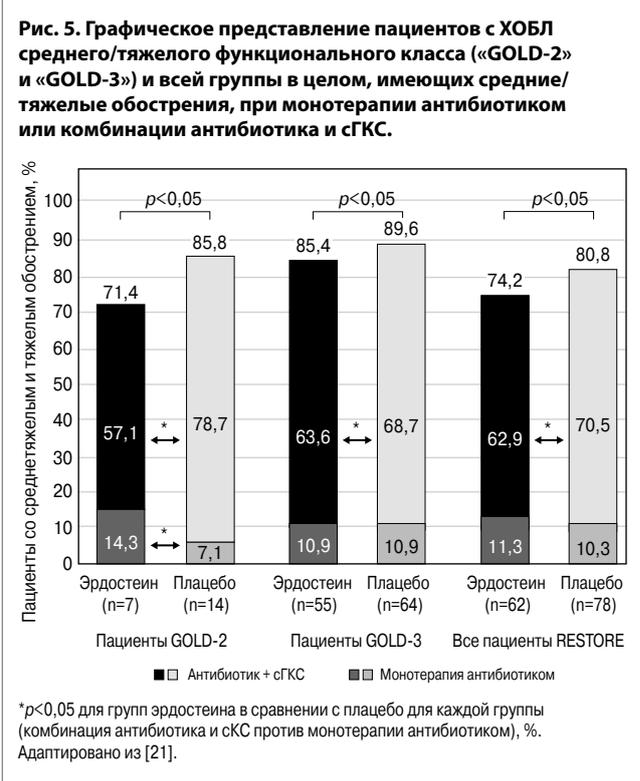
Терапия эрдостеином снижала на 19,4% частоту инфекционных обострений ХОБЛ (0,91 против 1,13 обострения/пациент/год), в основном за счет уменьшения общей частоты обострений, не требующих госпитализации (0,23 против 0,54 обострения/пациент/год). Частота обострений у пациентов ХОБЛ снижалась как при наличии иГКС-терапии (-19,5%; 0,93 против 1,16; p<0,05), так и при ее отсутствии (-19,3%; 0,89 против 1,10; p<0,05), табл. 2 [21]. Несмотря на то что достоверной разницы в частоте средних/тяжелых обострений ХОБЛ не выявлено, в группе эрдостеина отмечено уменьшение продолжительности любых обострений на 24,6% (9,5±7,2 против 12,6±9,7 дня; p<0,05); табл. 3 [21].

Терапию сГКС назначали 89% участникам RESTORE (125/140) для купирования обострений вне зависимости от спирометрической тяжести их функционального состояния. Установлено, что только 85,7% пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-2, получавших эрдостеин, нуждались в проведении сГКС-терапии в сравнении с группой плацебо (85,7% против 92,9%; p<0,05), в то время как у 89% пациентов с ХОБЛ (GOLD-3) частота назначения сГКС была одинаковой. Кроме того, назначение эрдостеина уменьшало количество пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-2 со средними/тяжелыми обострениями, требующими комбинации антибиотика и сГКС, по сравнению с группой плацебо (71,4% против 85,8%; p<0,05). Аналогичная разница в необходимости терапии антибиотиком и сГКС наблюдалась у пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-3 (84,5% против 89,6%; p<0,05) [21].

В подгруппе GOLD-2 со средними/тяжелыми обострениями суммарная доза за 12 мес необходимой сГКС-терапии была ниже среди получающих эрдостеин по сравнению с группой плацебо (251,9 против 320,5 мг/год; p<0,001). Приведенную закономерность обнаруживали за все время наблюдения, несмотря на то что в обеих группах назначена одинаковая

Таблица 3. Влияние эрдостеина на длительность обострений у пациентов с ХОБЛ

	Длительность обострений, дни		Эффект	
	эрдостеин	плацебо	Δ vs. плацебо, %	p
Все пациенты	9,1	12,3	-26,0	0,02
Пациенты, получающие иГКС-терапию	9,3	12,5	-22,4	0,04
Пациенты, не получающие иГКС-терапию	9,0	12,1	-25,6	0,02



среднесуточная доза сГКС. Данные различия в дозе необходимой сГКС-терапии объясняются короткой продолжительностью курсов терапии средних/тяжелых обострений ХОБЛ (11,4 против 13,3 дня; p=0,043). В то же время в подгруппе пациентов GOLD-3 как суммарная и среднесуточная доза сГКС-терапии, так и необходимая продолжительность курса не имели отличий между группами (рис. 5) [21].

Обсуждение

Различные РКИ и обсервационные наблюдения, посвященные пациентам с ХОБЛ с обострениями различной степени, как правило, исследуют необходимый объем лекарственной терапии, длительность пребывания в стационаре, частоту осложнений, угрожающих жизни пациента. Однако лекарственная профилактика тяжелых обострений у пациентов с ХОБЛ (иГКС-терапия или ингибиторы фосфодиэстеразы-4) остается малоизученной и плохо понимаемой, особенно при выраженной обструкции ДП с воздушными ловушками и уровнями эозинофилии крови ≥150 кл/мкл [22, 23]. Соответственно, тем более интересными выглядят обнаруженные противовоспалительные свойства эрдостеина. Во-первых, они не зависят от уровня эозинофилии крови и позволяют существенно снизить количество обострений и потребность в антибиотикотерапии (АБ-терапии) [24]. Во-вторых, эрдостеин существенно повышает эффекты АБ-терапии как in vivo, так и при

ее комбинировании со стандартной терапией обострений ХОБЛ через обнаруженные механизмы ингибирования бактериальной адгезии и повышения в мокроте концентрации антибиотиков [18–20]. В-третьих, снижение потребности в курсах сГКС-терапии при обострениях у пациентов с ХОБЛ является наилучшей стратегией, влияющей на выживаемость таких пациентов. Результаты исследования RESTORE убедительно показали клиническую значимость и практическую выгоду назначения эрдостеина при обострениях ХОБЛ, по крайней мере в группе пациентов со средними функциональными нарушениями (GOLD-2) [21].

В апостериорном анализе мультицентрового РКИ RESTORE выявлена высокая гетерогенность обострений у пациентов с ХОБЛ. Клинически это означает, что гетерогенные по функциональному классу нарушения пациенты с ХОБЛ будут нуждаться в различной лекарственной терапии в момент обострения болезни. Убедительно показано, что у пациентов с ХОБЛ GOLD-2 при годичном назначении им эрдостеина в дозе 600 мг/сут существенно снижаются не только число обострений заболевания, но и потребность в курсах АБ-терапии. Кроме того, суммарная длительность и потребность в курсах сГКС-терапии при обострениях ХОБЛ существенно уменьшались, как и потребность в госпитализациях таких пациентов [21].

Фактически терапия эрдостеином, существенно снижающая число и длительность обострений у пациентов с ХОБЛ, может быть важной стратегией профилактики заболевания, которой не следует пренебрегать. Следует отметить, что терапию пероральными формами эрдостеина в дозе 600 мг/сут хорошо переносят большинство пациентов с ХОБЛ, и она может стать клинически выгодной стратегией лечения, особенно при низком функциональном классе спирометрических нарушений [21].

Заключение

Эрдостеин является пролекарством, одобренным для лечения острых и хронических легочных заболеваний. Он относится к тиоловой группе мукоактивных препаратов, которые обладают ценными антиоксидантными, противовоспалительными, антибактериальными свойствами в отношении большинства возбудителей инфекций нижних ДП. Знание об этом позволяет практикующему специалисту избежать значимых ошибок в выборе таргетной мукоактивной терапии. Выбор эрдостеина как мукоактивного препарата с доказанными в ходе РКИ плейотропными эффектами открывает новую страницу в терапии пациентов с ХБ/ХОБЛ, что является важной задачей современной респираторной медицины.

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

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

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

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

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

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

Литература / References

1. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875-81; discussion 882. DOI:10.2165/00003495-199652060-00009
2. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452-63. DOI:10.1016/j.tips.2019.04.015
3. Miyake K, Kaise T, Hosoe H, et al. The effect of erdoesteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205-9. DOI:10.1007/s000110050447
4. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008;186(Suppl. 1):S70-3. DOI:10.1007/s00408-007-9065-3
5. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998;40(3):165-71. DOI:10.1016/s1056-8719(98)00053-7
6. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2006;196:20-6. DOI:10.1177/00034894061150s904
7. Moretti M, Marchioni CF. An overview of erdoesteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res*. 2007;55(4):249-54. DOI:10.1016/j.phrs.2006.12.006
8. Marabini L, Calò R, Braga PC. Protective effect of erdoesteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700-6. DOI:10.1055/s-0031-1300590
9. Braga PC, Culici M, Dal Sasso M, et al. Free radical scavenging activity of erdoesteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology*. 2010;85(4):195-202. DOI:10.1159/000275063
10. Demiralay R, Gürsan N, Ozbilim G, et al. Comparison of the effects of erdoesteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301-8. DOI:10.1002/jat.1133
11. Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581-90. DOI:10.1016/j.bcp.2012.05.005
12. Park JS, Park MY, Cho YJ, et al. Anti-inflammatory Effect of Erdosteine in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573-81. DOI:10.1007/s10753-016-0393-4
13. Jang YY, Song JH, Shin YK, et al. Depressant effects of ambroxol and erdoesteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173-9. DOI:10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x
14. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Protective effect of erdoesteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(11):1411-6. DOI:10.1211/002235700177414
15. Demiralay R, Gürsan N, Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdoesteine and N-acetylcysteine. *Toxicology*. 2006;228(2-3):151-61. DOI:10.1016/j.tox.2006.08.027
16. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, et al. Effect of metabolite I of erdoesteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150-4. DOI:10.1159/000094379
17. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdoesteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208-14. DOI:10.1159/000063223
18. Dal SM, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdoesteine (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.
19. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdoesteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(2):135-44. DOI:10.1016/j.pupt.2009.10.002
20. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdoesteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185-94. DOI:10.1016/j.pupt.2017.11.009
21. Calverley PMA, Papi A, Page C, et al. The Effect of Maintenance Treatment with Erdosteine on Exacerbation Treatment and Health Status in Patients with COPD: A Post-Hoc Analysis of the RESTORE Dataset. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1909-20. DOI:10.2147/COPD.S369804
22. Frent SM, Chapman KR, Larbig M, et al. Capturing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with EXACT. A Subanalysis of FLAME. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):43-51. DOI:10.1164/rccm.201801-00380C
23. Wedzicha JA, Buhl R, Singh D, et al. Tiotropium/Olodaterol Decreases Exacerbation Rates Compared with Tiotropium in a Range of Patients with COPD: Pooled Analysis of the TONADO(®)/NAGITO(®) Trials. *Adv Ther*. 2020;37(10):4266-79. DOI:10.1007/s12325-020-01438-3
24. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2733-44. DOI:10.2147/COPD.S221852

Статья поступила в редакцию /

The article received:

10.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU