

Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике

В.А.Капустина, С.И.Овчаренко

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

Информация об авторах

Капустина Валентина Андреевна – к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заслуженный врач РФ; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfk@mail.ru

Резюме

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА) – комплексное лекарственное средство, содержащее антибактериальный препарат (АБП) широкого спектра действия тиамфеникол и муколитический препарат N-ацетилцистеин. В обзоре представлены фармакологические, микробиологические и клинические аспекты применения препарата. Ингаляционное применение ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) может служить достойной альтернативой пероральному приему ряда мукоактивных средств и АБП, используемых в лечении заболеваний верхних (острый и хронический риносинусит, средний отит, тонзиллит) и нижних (острый бронхит, обострения хронического бронхита и хронической обструктивной болезни легких) дыхательных путей как у взрослых, так и у детей.

Ключевые слова: тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, N-ацетилцистеин, тиамфеникол, заболевания верхних дыхательных путей, острый бронхит, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, обострение.

Для цитирования: Капустина В.А., Овчаренко С.И. Антибактериальная ингаляционная терапия тиамфеникола глицинат ацетилцистеинатом в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 483–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489

Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in pulmonology

Valentina A. Kapustina, Svetlana I. Ovcharenko

I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Valentina A. Kapustina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 245-23-02; e-mail: kapustina.valentina.a@gmail.com

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, Medical Faculty, I.M.Sechenov Federal First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfk@mail.ru

Abstract

Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) is a combination of thiamphenicol, a broad-spectrum antibiotic, and mucolytic drug N-acetylcysteine. This article is a review of pharmacological, microbiological, and clinical effects of this combined drug. Inhaled TGA could be considered as a worthy alternative for oral mucolytics and oral antibiotics in treatment of upper and lower airway diseases, such as acute and chronic rhinosinusitis, otitis media, tonsillitis, acute bronchitis, and acute exacerbation of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease, in children and adults.

Key words: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, N-acetylcysteine, thiamphenicol, upper and lower airway diseases, acute bronchitis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation.

For citation: Kapustina V.A., Ovcharenko S.I. Antibacterial inhalation therapy with thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in pulmonology. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (4): 483–489 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-483-489

Воспалительные заболевания верхних (ВДП) и нижних (НДП) дыхательных путей относятся к одним из наиболее часто встречающихся нозологий, с которыми сталкиваются на амбулаторном приеме пульмонологи, терапевты и врачи общей практики [1]. Знание современных эффективных и безопасных подходов к лечению патологии ВДП (риносинуситы, ларингиты, трахеиты) и НДП, таких как острый бронхит, хронический бронхит и хроническая об-

структивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии обострения, а также бронхоэктазии, является важным компонентом успешной клинической практики. Для понимания возможных путей воздействия на воспаление, затрагивающее различные отделы респираторного тракта, необходимо обратиться к механизмам его возникновения.

В силу строения и физиологических особенностей дыхательные пути (ДП) подвержены регулярно-

му воздействию атмосферной пыли, выхлопных газов, токсинов и промышленных аэрополлютантов, компонентов табачного дыма, вирусов и патогенных микроорганизмов. Развитию воспалительных заболеваний респираторного тракта способствует также ряд факторов, снижающих как общую, так и местную реактивность. К ним относятся неблагоприятные погодные-климатические условия, переохлаждение, стрессы, злоупотребление алкогольными напитками и табакокурение, нарушение физиологического носового дыхания, развитие застойных явлений в легких и некоторые другие факторы. Наряду с воспалением в развитии заболеваний НДП также играет роль дисбаланс в системе оксиданты / антиоксиданты. При избытке экзогенных оксидантов и / или истощении системы эндогенных антиоксидантов развивается окислительный (оксидативный) стресс [2], который сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы, что ведет к повреждению многих структурных компонентов легких, необратимым изменениям легочной паренхимы, ДП и сосудов легких [3, 4]. В ряде случаев локальный воспалительный ответ может сопровождаться развитием системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей, что утяжеляет течение заболевания.

Патогенез острых и обострений хронических заболеваний легких объединяет нарушение работы мукоцилиарного клиренса (МЦК), призванного обеспечивать механическую и противомикробную защиту органов дыхания от воздействия внешней среды. Неблагоприятные факторы окружающей среды оказывают негативное воздействие на все звенья МЦК. Первоначальной реакцией на ингаляцию аэрополлютантов является повышение продукции и вязкости бронхиального секрета, вслед за которым начинает перестраиваться и сам секреторный аппарат – цилиарные клетки частично замещаются слизеобразующими бокаловидными клетками. Эти процессы сопровождаются снижением антибактериальной и противовирусной активности бронхиального секрета за счет снижения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина и лизоцима, что создает благоприятные условия для микробной колонизации ДП с образованием крупных колоний и бактериальных биопленок [5]. В форме биопленок колонии бактерий хорошо защищены от фагоцитоза, факторов иммунной защиты человека и действия антибактериальных препаратов (АБП), поскольку способны выдерживать концентрации АБП в сотни раз выше по сравнению с таковыми, подавляющими одиночные бактериальные клетки [6]. Для решения непростой задачи эрадикации патогенных возбудителей в условиях улучшения работы МЦК необходимо одновременное применение муколитического препарата (МП) и АБП.

На мировом фармацевтическом рынке представлен лишь 1 комбинированный лекарственный препарат, в состав которого включен МП, обладающий

антиоксидантными свойствами – N-ацетилцистеин (НАС) и АБП широкого действия (тиамфеникол), известный как Флуимуцил-антибиотик ИТ. Препарат представляет интерес как для врачей, так и для их пациентов, поскольку выпускается в виде порошка для ингаляций через небулайзер, что облегчает доставку лекарственных средств непосредственно к участку воспаления.

НАС, входящий в состав тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (ТГА), обладает свойствами универсального мукоактивного препарата и используется у лиц с респираторными заболеваниями, сопровождающимися мукостазом, уже на протяжении > 50 лет. Его муколитические свойства обусловлены содержанием свободных сульфгидрильных групп в молекуле препарата, которые разрушают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и адгезии, вследствие чего кашель у пациентов смягчается. За счет усиления двигательной активности ресничек мерцательного эпителия препарат оказывает отчетливое мукокинетическое действие, а уменьшая гиперплазию бокаловидных клеток – мукорегуляторный эффект [7–9]. Наряду с мукоактивными свойствами НАС обладает антиоксидантной активностью, обусловленной, с одной стороны, наличием свободных тиоловых групп, которые способны взаимодействовать с активными формами кислорода, с другой – тем, что препарат является предшественником внутриклеточного глутатиона – одного из важнейших факторов защиты легочной ткани против воздействия эндогенных экзогенных и токсичных агентов [10, 11].

Роль мукоактивных препаратов в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний НДП, сопровождающихся нарушением МЦК, вне всяких сомнений, значительна, но ограничена четкими показаниями. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ предлагается назначать НАС при терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с наличием персистирующего кашля и продукции мокроты, частых обострений ХОБЛ, особенно в случае отсутствия лечения ингаляционными глюкокортикостероидами [12]. В Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [13] группа МП не входит в число базисных препаратов, рекомендуемых для лечения заболевания, однако отмечено положительное влияние НАС на частоту обострений ХОБЛ [14, 15]; для определения потенциальной группы больных, которым был бы полезен длительный прием этого препарата, требуются дальнейшие исследования. В недавно опубликованном метаанализе группы итальянских специалистов подчеркнута роль НАС в предотвращении обострений хронического бронхита, не сопровождающегося бронхообструктивным синдромом [16].

Использование МП уместно также при внебольничной пневмонии в качестве симптоматических

препаратов, что, впрочем, не влияет на прогноз больных [17]; в то же время при лечении острого риносинусита применение НАС нерационально [18], однако может рекомендоваться в дополнение к основным методам лечения хронического риносинусита [19].

Среди механизмов, способствующих снижению числа обострений хронического бронхита и ХОБЛ при применении НАС, обсуждается его способность снижать бактериальную колонизацию и подавлять адгезию ряда бактериальных агентов к эпителиальным клеткам ротоглотки и слизистой бронхов, что в целом может вести к снижению уровня эндобронхиальной колонизации в условиях мукоактивного действия препарата. Однако в ряде ситуаций справиться с инфекционно-воспалительным процессом в ДП при помощи одного лишь МП бывает не под силу, требуется своевременное назначение АБП. В случае одновременного приема НАС и АБП может существенно снижаться активность последнего из-за того, что НАС обладает свободными тиоловыми группами и является активным комплексоном. В связи с этой особенностью при ингаляциях и инстилляциях НАС не следует смешивать с АБП, а принимаемые внутрь АБП следует использовать не ранее чем через 2 ч после приема НАС во избежание их инактивации. Такого негативного эффекта лишен ТГА — уникальная комбинация лекарственных препаратов 2 групп.

Тиамфеникол относится к амфениколам и является метилсульфонильным аналогом хлорамфеникола (левомецетина). Его антимикробная активность обусловлена нарушением синтеза бактериальных белков, превосходя по антибактериальной эффективности хлорамфеникол. Препарат эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекционные заболевания НДП — грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheria*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria spp.*, *Clostridium spp.*) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia pestis*, *Brucella spp.*, *Bacteroides spp.*), и в большинстве случаев превосходит по активности макролиды, тетрациклин и котримоксазол. В клинических испытаниях тиамфеникол хорошо справляется также со многими штаммами, стойкими к β -лактамам АБП, и активен в отношении внутриклеточных патогенных микроорганизмов, недоступных для β -лактамов АБП [20–24].

Высокая клиническая эффективность и широкий микробиологический профиль делает сочетание тиамфеникола и НАС в виде ТГА непохожим на другие комбинации лекарственных средств. Сочетание тиамфеникола и НАС позволяет лекарственному препарату сохранять неконъюгированную форму и достигать очага воспаления в концентрациях, достаточных для создания бактерицидного эффекта, что применяется в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний ДП, сопровождающихся продукцией слизистого, слизисто-гнойного или гнойного секрета. Интересно, что концентрация

тиамфеникола в крови при ингаляционном применении ненамного уступает по концентрации препарату, принимаемому парентерально, а замена нитрогруппы (NO_2) в молекуле хлорамфеникола на метилсульфоновую группу ($\text{CH}_3\text{—SO}_2$) в молекуле тиамфеникола лишило препарат гематологической токсичности, в связи с чем при приеме тиамфеникола у пациентов не развивается апластическая анемия — побочный эффект, присущий хлорамфениколу (левомецетину).

В Российской Федерации тиамфеникол зарегистрирован в ингаляционной форме в комбинации с НАС. Возможность проводить ингаляции через небулайзер — неоспоримое достоинство ТГА, поскольку именно такой способ доставки лекарственных веществ рекомендуется для лечения больных с тяжелым обострением хронического обструктивного бронхита, ХОБЛ, муковисцидоза и при бронхоэктазах. Диаметр частиц основной массы небулизированного препарата составляет ≤ 5 мкм, они способны проникать в нижние отделы ДП, что может служить альтернативой эндобронхиальному введению АБП в ходе бронхоскопий при тяжелых нагноительных заболеваниях ДП.

Спектр заболеваний, при которых назначается ТГА, довольно обширен. В клинической практике врачей-терапевтов и пульмонологов к таким заболеваниям относятся острый и хронический бронхит, затяжная пневмония, абсцесс легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, области оториноларингологии — катаральный отит, синуситы, ларинготрахеит, профилактика и лечение обструктивных и инфекционных осложнений трахеостомии, подготовка к проведению фибробронхоскопии, бронхоаспирации. В хирургической практике — профилактика и лечение бронхолегочных осложнений после торакальных хирургических вмешательств (бронхопневмония, ателектаз); среди фтизиатрических форм заболеваний — неспецифические формы бронхитов, связанные с туберкулезом легких, недостаточность дренирования кавернозных очагов. В педиатрии препарат применяется для лечения таких нозологий, как бронхиты и пневмонии, особенно не поддающиеся лечению другими АБП, бронхоолиты, коклюш, муковисцидоз.

В клинической практике ТГА начал применяться довольно давно. Первые публикации по использованию ТГА при бронхолегочных заболеваниях датируются еще 1966 г. [25]. В 1975 г. группой швейцарских авторов проведено исследование антибактериальных и муколитических свойств препарата у больных ($n = 45$) с обострением хронического бронхита. Лечение при этом проводилось перорально (суточная доза тиамфеникола составляла 1 500 мг). Наибольшая клиническая эффективность отмечена к 4–5-му дню, а терапия одинаково хорошо переносилась всеми пациентами [26].

В 1980 г. группой французских авторов опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 9 клинических исследований, проведенных среди пациентов ($n = 587$) с бактериальными

инфекциями респираторного тракта – взрослых ($n = 475$) и детей ($n = 112$) [27]. Все больные получали ТГА перорально или парентерально на протяжении в среднем 7 дней. Эффективность лечения оценивалась по клинической, радиологической картинам и бактериальному анализу. Хорошие и удовлетворительные результаты достигнуты соответственно у 58 и 27 % пациентов, а значимая муколитическая и антибактериальная активность не показана лишь у 15 % больных. На протяжении всего периода лечения развилось небольшое число побочных эффектов – спонтанно обратимые тромбоцитопения и анемия ($n = 22$) и преходящая гиперэозинофилия ($n = 5$).

Появление ингаляционной формы препарата позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения. В 2002 г. в Италии проведено ретроспективное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости тиамфеникола глицинат гидрохлорида и ТГА у онкологических пациентов [28]. Обследованы больные ($n = 66$) (большинство являлись курильщиками), у которых развились инфекционно-воспалительные заболевания НДП после проведения хирургического вмешательства по поводу опухоли гортани, носоглотки, ротовой полости или другого новообразования ВДП. Обе формы тиамфеникола назначались ингаляционно в дозе 500 мг на 11 дней. По окончании терапии у 90 % пациентов оба режима терапии оценены исследователями как хороший и очень хороший, при этом очень хорошие результаты достигнуты у большей части больных на фоне терапии ТГА, нежели при лечении тиамфениколом глицинатом гидрохлоридом. Облегчение кашля наблюдалось в 39 % случаев, повышение реологических свойств отделяемого секрета – в 64 %. В целом лечение переносилось удовлетворительно, а побочные эффекты возникли примерно у 5 % больных.

Позднее в зарубежной литературе начали появляться сообщения о возможности ТГА ацетилцистеината в лечении ХОБЛ. В 2006 г. опубликованы результаты лечения среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ ($n = 25$) ТГА в ингаляционной форме. Показано, что при назначении препарата существенно уменьшалась выраженность клинической симптоматики обострения заболевания, быстро нормализовался уровень церулоплазмينا в крови, отражающий степень окислительного стресса, что привело к эрадикации патогенных микроорганизмов [29].

В отечественной литературе доступно немного описаний применения небулизированного раствора ТГА в комплексной терапии ряда больных с бронхоэктатической болезнью, обострением ХОБЛ в сочетании с бронхоэктазами [30–33].

Внимание к ТГА в последние годы усилилось, что можно объяснить растущей потребностью в применении эффективных АБП в условиях растущей устойчивости к АБП, которая представляет серьез-

ную проблему современного здравоохранения [34–36]. С другой стороны, актуальным остается применение ТГА как ингаляционной альтернативы системному применению АБП в лечении острого бронхита, поскольку место АБП в терапии данной нозологии остается предметом дискуссии до настоящего времени [37]. Еще более перспективным применением ТГА при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания можно рассматривать в детской популяции, поскольку ингаляционное введение способно оказывать быстрый терапевтический эффект и уменьшать риск развития нежелательных явлений. Введение лекарственного вещества в таком случае безболезненно, осуществляется в процессе естественного акта дыхания, при этом непосредственно в микробном очаге создается высокая концентрация лекарственного препарата.

В ряде работ показана высокая эффективность ингаляционного применения ТГА для лечения тонзиллофарингита, среднего отита и гнойного риносинусита у детей, что во многих случаях может являться альтернативой системной терапии АБП [38]. Кроме того, применение препарата у детей с хроническим аденоидитом и / или тонзиллитом, ожидающих проведения тонзиллэктомии и анденоидэктомии, позволяет уменьшить потребность в проведении хирургического лечения по сравнению с консервативной тактикой ведения (29 % vs 97 %; $p < 0,0001$) [39].

В 2016 г. опубликованы результаты открытого проспективного исследования по оценке эффективности и безопасности ТГА, проведенного в РФ при лечении острого бронхита у детей ($n = 55$) [40]. В исследование включались пациенты на 5–7-й день болезни, у которых не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии. Небулизированное применение лекарственного препарата способствовало ускорению процессов выздоровления детей, при этом значительно уменьшились симптомы интоксикации, восстановилась дренажная функция бронхов. Результаты были сопоставимы с таковыми у пациентов группы сравнения, которые получали системную антибактериальную терапию. Отмечено, что хорошая переносимость ТГА позволяет рекомендовать его назначение в качестве стартовой терапии инфекции НДП у детей при необходимости проведения антибактериальной терапии.

Применение комбинации противокашлевых средств с ТГА нецелесообразно ввиду возможного застоя бронхиального секрета из-за подавления кашлевого рефлекса. Не рекомендуется также смешивать в камере небулайзера готовый раствор с другими ингалируемыми лекарственными препаратами*.

Курс лечения занимает в основном до 10 дней. Во время лечения следует контролировать картину периферической крови. При снижении количества лейкоцитов (> 4 тыс. на 1 мкл) и гранулоцитов (> 40 %) препарат следует отменить.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Флуимуцил®-антибиотик ИТ. Регистрационный номер П N012977/01-051114. Доступно на: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cb2ce15f-58e5-4f22-b534-8bfcfd27a0b9&t

Заключение

Таким образом, комбинированный лекарственный препарат ТГА, объединяющий в своем составе универсальный МП НАС и АБП широкого действия тиамфеникол, может служить достойной альтернативной пероральному приему ряда мукоактивных средств и АБП, используемых в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Опираясь на доказательную базу и принимая во внимание собственный клинический опыт [30–33], ТГА можно рекомендовать к применению у пациентов с обострением слизисто-гнояного и гнояного бронхита, при частых обострениях ХОБЛ, в особенности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при обострении бронхоэктатической болезни или местном воспалении, ограниченном бронхоэктазами, в отсутствие системных воспалительных проявлений, острофазовых воспалительных показателей, но доказанном местном воспалении по данным цитологического и бактериологического анализов мокроты или бронхиального секрета.

Высокая клиническая эффективность, хорошие переносимость и профиль безопасности, низкий риск резистентности к АБП, свойственные для небулизированной формы ТГА, можно рассматривать как определяющие факторы в выборе оптимальной схемы лечения инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare neither obvious nor potential conflict of interest related to the publication.

Литература

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М. и др. *Здравоохранение в России*. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
2. MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 2): S58–65. DOI: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.15.
3. Rahman I., MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21 (5): 669–681. DOI: 10.1016/0891-5849(96)00155-4.
4. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.
5. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick. *Sci. Am.* 1978; 238 (1): 86–95.
6. El-Azizi M., Rao S., Kanchanapoom T., Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2005; (4): 2. DOI: 10.1186/1476-0711-4-2.
7. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 721–729.
8. Irvani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28 (2): 250–254.
9. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers with mucolytics. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1985; (139): 142–145.
10. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
11. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther.* 2014; (141): 150–159. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
12. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Reports 2018. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
14. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
15. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
16. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
18. Лопатин А.С., ред. Острый риносинусит: клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов; 2017. Доступно на: <http://rhinology.ru/2017/09/22/ostryj-rinosinusit-klinicheskie-rekomendacii-2017-ror/>
19. Лопатин А.С., ред. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Российское общество ринологов. Клинические рекомендации. М.: *Практическая медицина*; 2014.
20. Albini E., Belluco G., Berton M. et al. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (6): 533–537. DOI: 10.1055/s-0031-1300456.
21. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamfenicol. *L'Internista J.* 2001; (9): 120.
22. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E. et al. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung.* 1978; 28 (2): 250–254.

- telforschung*. 2001; 51 (3): 264–267. DOI: 10.1055/s-0031-1300034.
23. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B. et al. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of *Haemophilus influenzae* in an animal model. *Chemotherapy*. 2000; 46 (4): 275–281. DOI: 10.1159/000007299.
 24. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. [Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections]. *Med. Trop. (Mars)*. 2004; 64 (1): 33–38 (in French).
 25. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. [On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations]. *G. Ital. Chemioter*. 1966; 13 (1): 156–160 (in Italian).
 26. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy*. 1975; 21 (3–4): 167–174. DOI: 10.1159/000221857.
 27. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis]. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl*. 1980; (111): 70–73 (in French).
 28. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother*. 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
 29. Vysotiuk L., Hromova A. [Fluimucyl-antibiotic IT: ability of antioxidant therapy for patients with acute attack of infectious chronic obstructive lung disease]. *Lik. Sprava*. 2006; (1–2): 65–81 (in Ukrainian).
 30. Овчаренко С.И., Морозова Н.В. Эффективность применения Флуимуцил-антибиотика ИТ в лечении обострений ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2003; (3): 26–28.
 31. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы Флуимуцил-антибиотика ИТ в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2010; 11 (205): 42–45.
 32. Овчаренко С.И., Капустина В.А., Нерсисян З.Н., Морозова Н.В. Современные возможности комплексной небулайзерной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких: клиническое наблюдение. *Consilium Medicum*. 2012; (3): 64–66.
 33. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Эффективность и безопасность небулизированного тиамфеникола глицината ацетилцистеината в лечении хронических заболеваний органов дыхания. *Практическая медицина*. 2013; 5 (74): 102–105.
 34. Белевский А.С. Княжеская Н.П. Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология*. 2017; (3): 122–126.
 35. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *Русский медицинский журнал*. 2017; (5): 319–321.
 36. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2017; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
 37. Трущенко Н.В., Белевский А.С. Этиотропная терапия острого бронхита: дискуссия продолжается. *Практическая пульмонология*. 2017; (2): 37–47.
 38. Varricchio A., Capasso M., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2008; 21 (3): 625–629. DOI: 10.1177/039463200802100316.
 39. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
 40. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *Русский медицинский журнал*. 2016; (6): 386–390.

Поступила 15.05.18

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M. et al. Healthcare in Russia. 2017: Statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf (in Russian).
2. MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (5, Pt 2): S58–65. DOI: 10.1164/ajrccm.160.supplement_1.15.
3. Rahman I., MacNee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic. Biol. Med*. 1996; 21 (5): 669–681. DOI: 10.1016/0891-5849(96)00155-4.
4. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407.
5. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick. *Sci. Am*. 1978; 238 (1): 86–95.
6. El-Azizi M., Rao S., Kanchanapoom T., Khardori N. In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob*. 2005; (4): 2. DOI: 10.1186/1476-0711-4-2.
7. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1964; 90: 721–729.
8. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung*. 1978; 28 (2): 250–254.
9. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl*. 1985; (139): 142–145.
10. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J. Free Radic. Biol. Med*. 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
11. Rushworth G.F., Megson I.L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol. Ther*. 2014; (141): 150–159. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.
12. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Reports 2018. Available at: <https://goldcopd.org/gold-reports/>
14. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (3): 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
 15. Poole P., Chong J., Cates C.J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (7): CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub5.
 16. Cazzola M., Calzetta L., Page C. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (137): 451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215.
 17. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
 18. Lopatin A.S., ed. Acute Rinosinusitis: Clinical Guidelines. Moscow: Russian Society of Rinologists; 2017. Available at: <http://rhinology.ru/2017/09/22/ostryj-rinosinusit-klinicheskije-rekomendacii-2017-ror/> (in Russian).
 19. Lopatin A.S., ed. Chronic Rinosinusitis: Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic Approaches. Russian Society of Rinologists. Clinical Guidelines. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*; 2014. Available at: <http://rhinology.ru/2014/07/14/klinicheskie-rekomendacii-xronicheskij-sinusit/> (in Russian).
 20. Albini E., Belluco G., Berton M. et al. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (6): 533–537. DOI: 10.1055/s-0031-1300456.
 21. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for thiamfenicol. *L'Internista J.* 2001; (9): 120.
 22. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E. et al. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung.* 2001; 51 (3): 264–267. DOI: 10.1055/s-0031-1300034.
 23. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B. et al. Comparative effect of thiamphenicol glycinate, thiamphenicol glycinate N-acetylcysteinate, amoxicillin plus clavulanic acid, ceftriaxone and clarithromycin on pulmonary clearance of Haemophilus influenzae in an animal model. *Chemotherapy.* 2000; 46 (4): 275–281. DOI: 10.1159/000007299.
 24. Raymond J., Boutros N., Bergeret M. [Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections]. *Med. Trop. (Mars).* 2004; 64 (1): 33–38 (in French).
 25. Melillo G., Chiummariello A., Scala G. [On the use of a new molecular combination of acetylcysteine with thiamphenicol glycinate in bronchopulmonary suppurations]. *G. Ital. Chemioter.* 1966; 13 (1): 156–160 (in Italian).
 26. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy.* 1975; 21 (3–4): 167–174. DOI: 10.1159/000221857.
 27. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. [Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis]. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1980; (111): 70–73 (in French).
 28. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother.* 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
 29. Vysotiuk L., Hromova A. [Fluimucyl-antibiotic IT: ability of antioxidant therapy for patients with acute attack of infectious chronic obstructive lung disease]. *Lik. Sprava.* 2006; (1–2): 65–81 (in Ukrainian).
 30. Ovcharenko C.I., Morozova N.V. Effective treatment of Fluimucil-antibiotic IT in therapy of exacerbations of COPD. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2003; (3): 26–28 (in Russian).
 31. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful use of the inhaled form of Fluimucil-antibiotic IT in the complex therapy of infectious-inflammatory diseases of the respiratory system. *Pharmateka.* 2010; 11 (205): 42–45. (in Russian).
 32. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Nersesyan Z.N., Morozova N.V. Modern possibilities of complex nebulizer therapy of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: clinical observation. *Consilium Medicum.* 2012; (3): 64–66 (in Russian).
 33. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Efficacy and safety of nebulized thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in treatment of chronic respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina.* 2013; 5 (74): 102–105 (in Russian).
 34. Belevskiy A.S. Knyazheskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate: some aspects of use in acute and chronic respiratory diseases. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (3): 122–126 (in Russian).
 35. Kolosova N.G., Dronov I.A. Topic inhaled antibacterial therapy of respiratory infections in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; (5): 319–321 (in Russian).
 36. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
 37. Trushenko N.V., Belevskiy A.S. Etiotropic therapy of acute bronchitis: the discussion goes on. *Prakticheskaya meditsina.* 2017; (2): 37–47 (in Russian).
 38. Varricchio A., Capasso M., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008; 21 (3): 625–629. DOI: 10.1177/039463200802100316.
 39. Macchi A., Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2009; 22 (2): 303–310. DOI: 10.1177/039463200902200207.
 40. Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children with acute bronchitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; (6): 386–390 (in Russian).

Received May 15, 2018