

doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92

Обзорная статья / Review article

Ингаляционное введение антибиотиков как способ повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких

В.Н. Дроздов¹, К.И. Арефьев¹, С.Ю. Сереброва^{1,2✉}, e-mail: svetasurebrova@mail.ru, И.А. Комиссаренко³, Е.В. Ших¹, А.К. Стародубцев¹, Т.В. Марин¹, С.С. Шаронова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Ингаляционные антибактериальные препараты с большей или меньшей эффективностью используются с 1940-х гг., что обусловлено возможностью таргетной доставки препаратов непосредственно в очаг инфекции в концентрациях, во много раз превосходящих МИК. Используемый принцип значительного повышения локальных концентраций антибактериальных средств расширяет возможности лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, и снижает антибиотикорезистентность в популяции. Ингаляционный способ доставки характеризуется высоким уровнем безопасности по причине отсутствия системного токсического действия, что позволяет снизить риск псевдомембранозного колита и других характерных осложнений антибактериальной терапии.

Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат – комбинированный препарат, включающий тиамфеникол и N-ацетилцистеин, что обуславливает его антибактериальную и муколитическую активность. Результаты клинических исследований продемонстрировали эффективность тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в терапии острых и хронических бронхитов, хронической обструктивной болезни легких, внебольничных пневмоний, ларинготрахеита, риносинусита и других инфекций верхних и нижних дыхательных путей. В педиатрии препарат применяется для лечения бронхитов и пневмоний, особенно не поддающихся лечению другими антибактериальными препаратами, бронхолитов, коклюша, муковисцидоза. В статье приведены данные по эффективности и безопасности препарата, содержащего тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат. Отмечены широкий спектр антибактериального действия, способность формировать высокие локальные концентрации антибактериального и муколитического компонентов в очаге инфекции, низкий риск развития серьезных побочных эффектов как у взрослых, так и у детей.

Топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат не уступает макролидным антибиотикам.

Ключевые слова: бронхит, антибактериальная терапия, ингаляционная форма, тиамфеникол, N-ацетилцистеин

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Сереброва С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К., Марин Т.В., Шаронова С.С. Ингаляционное введение антибиотиков как способ повышения эффективности и безопасности терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и легких. *Медицинский совет*. 2021;(1):84–92. doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Inhaled antibiotics to improve efficacy and safety in the treatment of upper airway and lung inflammatory diseases

Vladimir N. Drozdov¹, Konstantin I. Arefev¹, Svetlana Y. Serebrova^{1,2✉}, e-mail: svetasurebrova@mail.ru, Irina A. Komissarenko³, Evgenia V. Shikh¹, Alexey K. Starodubtsev¹, Tatiana V. Marin¹, Svetlana S. Sharonova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Inhaled antibacterial drugs have been used since the 1940s with greater or lesser effectiveness, due to the possibility of targeted delivery of drugs directly to the infection site at concentrations higher than MICs. High local concentrations of

antibacterial agents expand the possibilities of treating infections caused by multiresistant strains and reduces antibiotic resistance in the population. The inhaled delivery method is characterized by a high level of safety due to the absence of systemic toxic effects, which reduces the risk of pseudomembranous colitis and other complications of antibiotic therapy. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate is a combined drug that includes thiamphenicol and N-acetylcysteine, which causes its antibacterial and mucolytic activity. The results of clinical studies have demonstrated the effectiveness of TGA in the treatment of acute and chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, community-acquired pneumonia, laryngotracheitis, rhinosinusitis and other infections of the upper and lower respiratory tract. In pediatrics, the drug is used to treat bronchitis and pneumonia, especially those that cannot be treated with other antibacterial drugs, bronchiolitis, whooping cough, and cystic fibrosis. The article presents data on the effectiveness and safety of containing TGA. A wide spectrum of antibacterial actions, the ability to form high local concentrations of antibacterial and mucolytic components in the focus of infection, a low risk of serious side effects in both adults and children are noted.

The topical use of the combination drug has proven to be effective not only in bringing about a pronounced clinical improvement, but also in reducing the frequency of use of systemic antibiotic therapy. The efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate is not inferior to macrolide antibiotics.

Keywords: bronchitis, antibiotic therapy, inhalation form, thiamphenicol, N-acetylcysteine

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K., Marin T.V., Sharonova S.S. Inhaled antibiotics to improve efficacy and reduce harm in the treatment of upper airway and lung inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):84–92. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-1-84-92.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ингаляционные антибиотики использовались для лечения хронических инфекций дыхательных путей еще с 1940-х гг. [1]. Вначале предпринимались попытки ингаляционного введения препаратов, предназначенных для парентерального применения. Однако их гиперосмолярность и присутствие консервантов в лекарственных формах обуславливали значительное раздражающее действие в отношении слизистой оболочки бронхов и бронхоспазм. Значимое событие произошло в 1997 г., когда тобрамицин в ингаляционной форме был одобрен Food and Drug Administration, US (FDA) для применения у больных муковисцидозом с хронической инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* [2]. Клинические преимущества, наблюдавшиеся при применении ингаляционной формы тобрамицина, сформировали перспективы использования данного пути введения для других антибиотиков в терапии ряда заболеваний верхних и нижних дыхательных путей: бронхоэктатической болезни, хронической обструктивной болезни легких, нозокомиальной пневмонии, микобактериальных инфекций, а также риносинуситов, ларингитов, трахеитов и тонзиллитов.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ингаляционное введение обеспечивает таргетную доставку высоких доз препаратов непосредственно к пораженным тканям. Такой высокоэффективный способ доставки обеспечивает достижение концентраций антибактериальных средств в очаге инфекции, во много раз превосходящих их минимальные ингибирующие концентрации (МИК). Помимо того, ингаляционный путь введения обеспечивает достижение высоких концентраций антибиотиков в мокроте, значительно более высоких, чем после внутривенного введения, а это особенно важно при лечении инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, в т.ч. с точки зрения профилактики антибиотикорезистентности [3–9]. Также ингаляционный путь введения препаратов позволяет снизить риск развития системного токсического действия антибиотиков и пре-

дотвратить развитие псевдомембранозного колита [4–12]. Например, ингаляционное введение аминогликозидов позволяет избежать развитие нефротоксичности и ототоксичности, что особенно важно для пациентов с нарушением функции почек и у детей. Помимо этого, имеются доказательства того, что назначение ингаляционных антибиотиков сопровождается снижением общего количества используемых у одного пациента системных антибиотиков, а это важно с точки зрения возможностей снижения рисков распространения антибиотикорезистентности в стационарах и формирования программ рациональной антибиотикотерапии [13, 14].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТИАМФЕНИКОЛА И АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Говоря об ингаляционных антибактериальных препаратах, важно отметить высокую эффективность их комбинаций. Одной из них является форма тиамфеникола глицината ацетилцистеината (ТГА). ТГА не имеет аналогов в силу того, что одновременно обладает противомикробным и муколитическим действием. Рассматривая эффективность и безопасность ТГА, важно разобрать клиническую фармакологию его компонентов, а именно тиамфеникола и N-ацетилцистеина.

Тиамфеникол – антибиотик из группы амфениколов, является синтетическим производным хлорамфеникола. Тиамфеникол имеет сходную структуру с хлорамфениколом, но отличается меньшей подверженностью биотрансформации за счет замещения нитрогруппы метилсульфоновой и обладает меньшей миело- и гепатотоксичностью. Рассматриваемое соединение оказывает бактериостатическое действие за счет ингибирования синтеза белка бактериальной клетки путем воздействия на субъединицу 50S-рибосомы. Тиамфеникол обладает широким спектром действия против основных возбудителей инфекции дыхательных путей, как грамположительных, так и грамотрицательных, особенно против анаэробов [15]. Его спектр действия охватывает *C. pneumoniae*, *E. bacilli*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, включая штаммы, продуци-

рующие β -лактамазу [16]. В отличие от хлорамфеникола, использование тиамфеникола не было связано ни с одним зарегистрированным случаем апластической анемии из-за отсутствия нитрогруппы в ароматическом кольце, ответственной за развитие данной патологии при применении хлорамфеникола, а также за возникновение синдрома Грея [17]. Отмечена активность тиамфеникола против внутриклеточных микроорганизмов. Чувствительность *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydomphila pneumoniae* (основных возбудителей респираторных инфекций) к тиамфениколу выше, чем к макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу [18–20]. Тиамфеникол успешно используется для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей, вызванных большинством патогенов, устойчивых к пенициллину и/или эритромицину, и характеризуется низкой частотой перекрестной резистентности к другим антибиотикам [17, 20].

Вторым компонентом, входящим в состав ТГА, является N-ацетилцистеин. Он обладает свойствами универсального мукоактивного препарата и используется у лиц с респираторными заболеваниями, сопровождающимися мукостазом, уже на протяжении 50 лет. Муколитические свойства N-ацетилцистеина обусловлены наличием свободных сульфгидрильных групп в молекуле препарата, разрушающих дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к снижению ее вязкости и способности к адгезии. За счет способности стимулировать двигательную активность ресничек мерцательного эпителия и уменьшать гиперплазию бокаловидных клеток препарат обладает отчетливыми мукокинетическими и мукорегуляторными эффектами [21–23]. Наряду с мукоактивными свойствами, N-ацетилцистеин 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 [24, 25]. Роль мукоактивных препаратов в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, сопровождающихся нарушением мукоцилиарного клиренса, вне всяких сомнений, значительна, но их применение ограничено четкими показаниями. В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ предлагается назначать N-ацетилцистеин в терапии пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с наличием персистирующего кашля и продукции мокроты, частых обострений ХОБЛ, особенно в случае отсутствия лечения ингаляционными глюкокортикостероидами [26]. В Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) группа муколитиков не входит в число базисных препаратов, рекомендуемых для лечения заболевания, однако отмечено положительное влияние N-ацетилцистеина на частоту обо-

стрений ХОБЛ¹ [27, 28]. Для определения потенциальных групп больных, которым был бы полезен длительный прием этого препарата, требуются дальнейшие исследования. В недавно опубликованном метаанализе группы итальянских специалистов подчеркнута роль N-ацетилцистеина в предотвращении обострений хронического бронхита, не сопровождающегося бронхообструктивным синдромом [29]. Использование муколитиков уместно также при внебольничной пневмонии в качестве симптоматических препаратов, что, впрочем, не влияет на прогноз течения заболевания [30]. В то же время при лечении острого риносинусита применение N-ацетилцистеина нерационально [31], однако может рекомендоваться в дополнение к основным методам лечения хронической формы заболевания [32]. Среди механизмов, с помощью которых N-ацетилцистеин снижает количество обострений хронического бронхита и ХОБЛ, называют способность препарата уменьшать бактериальную колонизацию и подавлять адгезию ряда бактериальных агентов к эпителиальным клеткам ротоглотки и слизистой бронхов. Таким образом, можно выделить следующие преимущества N-ацетилцистеина: он высокоэффективен в отношении любого вида мокроты – слизистой, слизисто-гноющей, гноющей; разжижая густой вязкий секрет, N-ацетилцистеин облегчает отделение мокроты и значительно смягчает кашель; N-ацетилцистеин способен снижать адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта; в ряде исследований выявлена способность N-ацетилцистеина препятствовать адгезии микроорганизмов на эпителии верхних дыхательных путей у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта. Помимо прямого муколитического действия, N-ацетилцистеин обладает антиоксидантными и цитопротективными свойствами, способен обеспечить защиту органов дыхания от цитотоксического воздействия метаболитов воспаления, факторов окружающей среды и табачного дыма. Цитопротективное действие N-ацетилцистеина, тесно связанное с его антиоксидантными свойствами, определяет возможность его применения при различных заболеваниях и патологических состояниях. Известно, что N-ацетилцистеин улучшает выживаемость больных после трансплантации печени. Данное соединение оказывает комплексное влияние на иммунитет у ВИЧ-инфицированных пациентов, ослабляет токсическое действие ряда лекарственных препаратов, в частности ототоксический эффект гентамицина, у больных на гемодиализе; эффективно в профилактике псевдомембранозного колита, обусловленного применением антибиотиков. N-ацетилцистеин эффективен при острых отравлениях парацетамолом и другими токсическими веществами (альдегидами, фенолами, ртутью, мышьяком и др.) [33–35]. Однако в ряде ситуаций спра-

¹ 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/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.

виться с инфекционно-воспалительным процессом в дыхательных путях при помощи одного лишь муколитика не удастся, требуется своевременное назначение антибактериальной терапии. В случае одновременного приема N-ацетилцистеина и антибактериального препарата может существенно снижаться активность последнего из-за того, что N-ацетилцистеин обладает свободными тиоловыми группами и является активным комплексом. В связи с этой особенностью при ингаляциях и инстилляциях N-ацетилцистеин не следует смешивать с антибактериальным препаратом, а принимаемые внутрь антибиотики следует использовать не ранее чем через 2 ч после приема N-ацетилцистеина во избежание их инактивации. Такого негативного эффекта лишен ТГА – уникальная комбинация представителей двух фармакологических групп.

ЭФФЕКТИВНОСТИ ТИАМФЕНИКОЛА ГЛИЦИНАТА АЦЕТИЛЦИСТЕИНАТА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЕРХНИХ И НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Заболевания верхних (фарингиты, ларингиты, трахеиты, синуситы) и нижних (бронхиты, пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма и др.) дыхательных путей составляют треть в структуре причин всех амбулаторных обращений к терапевтам, педиатрам и врачам общей практики. По статистике, в среднем за год взрослый болеет ОРВИ не реже 2–3 раз, ребенок в зависимости от возраста – от 4 до 10 раз. В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией, что связано прежде всего с наличием относительного или абсолютного иммунодефицита и с нарушением мукоцилиарного транспорта [36, 37]. Рациональная терапия острых респираторных заболеваний у детей является актуальной проблемой, поскольку применение большого количества лекарственных препаратов в случаях затяжного течения острых респираторных заболеваний не всегда является успешным. Как показывает практика, частота назначения системных антибактериальных препаратов при различных заболеваниях респираторного тракта может составлять от 20 до 75% [38, 39]. Однако при большинстве острых неосложненных инфекций верхних и нижних дыхательных путей назначение системных антибактериальных препаратов результатов лечения не улучшает [39], что приводит к повышению риска побочных явлений, нарушению микробного биоценоза и может сопровождаться бактериальной суперинфекцией. Ограничительная политика применения системных антибактериальных препаратов способствует снижению носительства резистентности бактериальной флоры в популяции [40]. Согласно данным Межрегионарной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, основными возбудителями бактериальных респираторных инфекций остаются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. На фоне несбалансированного назначения антибиотиков

за последние годы произошли значительные изменения в картине антибиотикорезистентности. Так, выявлены повышение резистентности *S. pneumoniae* к макролидам и снижение чувствительности некоторых его штаммов к стандартным дозам аминопенициллинов. Для предупреждения дальнейшего роста устойчивости микроорганизмов необходим сбалансированный подход к применению антибиотиков, который изложен в Распоряжении Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации»². Кроме того, приоритетной считается топическая антибиотикотерапия, позволяющая адресно поставлять антибиотики в очаг воспаления. Все чаще клиницисты отмечают негативные последствия антибактериальной терапии. По данным S. Hempel et al., до 30% побочных реакций приходится на антибиотик-ассоциированную диарею [41]. Недельный курс антибиотиков может нарушить микробиоту человека на длительный период, что повышает риск развития ряда заболеваний. Уничтожение нормальной микрофлоры кишечника после применения антибиотиков особенно сильно отражается на здоровье детей: повышается вероятность развития сахарного диабета 1-го типа, аллергии, ожирения [42–46]. Следует подчеркнуть, что при остром течении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей системные антибиотики не только не предотвращают бактериальную суперинфекцию, но могут даже способствовать ее развитию из-за подавления нормальной флоры дыхательных путей [47]. Учитывая вышеизложенное, представляет интерес применение ингаляционных антибактериальных препаратов, обладающих достаточной безопасностью и эффективностью. К таким препаратам можно отнести комбинацию ТГА. Препарат не имеет аналогов в силу того, что одновременно обладает противомикробным и муколитическим действием. Проведение ингаляций при помощи небулайзера обеспечивает доставку препарата в мелкодисперсном виде к очагу инфекции.

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

² Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации». Режим доступа: <https://www.legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-25092017-n-2045-r-ub-utverzhdenii/>.

для лечения таких нозологий, как бронхиты и пневмонии, особенно не поддающиеся лечению другими антибактериальными препаратами, бронхоолиты, коклюш, муковисцидоз.

В клинической практике ТГА начал применяться довольно давно. Первые публикации по использованию ТГА при бронхолегочных заболеваниях датируются еще 1966 г. [48]. 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 1500 мг). Наибольшая клиническая эффективность была отмечена к 4–5-му дню, а терапия одинаково хорошо переносилась всеми пациентами [49].

Возможно также использование препарата и при заболеваниях нижних дыхательных путей. В одном из клинических исследований сравнивались эффективность и безопасность ингаляционного введения ТГА и парентерального введения тиамфеникола у взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей (острый трахеобронхит и обострение хронического бронхита). Эффективность ТГА была несколько выше, при этом переносимость обоих препаратов была хорошей [50]. В российском исследовании были получены положительные результаты при использовании препарата через небулайзер у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [51]. Интерес представляет также исследование у взрослых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными *S. pneumoniae*, в котором была установлена сопоставимая эффективность тиамфеникола и кларитромицина [52].

Появление ингаляционной формы препарата позволило повысить не только эффективность, но и безопасность лечения. В 2002 г. в Италии проведено клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости тиамфеникола глицината гидрохлорида и ТГА у онкологических пациентов [50]. Обследованы больные ($n = 66$), в основном курильщики, у которых развились инфекционно-воспалительные заболевания нижних дыхательных путей после проведения хирургического вмешательства по поводу опухоли гортани, носоглотки, ротовой полости или другого новообразования верхних дыхательных путей. 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, побочные эффекты возникли примерно у 5% больных. Отсутствие влияния лечения на показатели легочной функции, с одной стороны, является отражением безопасности активной муколитической и антибактериальной терапии, а с другой стороны, свидетельствует

о необходимости продолжения приема бронхолитических препаратов в случае присутствия бронхообструктивного синдрома.

Внимание к ТГА в последние годы усилилось, что можно объяснить растущей потребностью в эффективных антибактериальных препаратах в условиях растущей устойчивости к АБП, которая представляет серьезную проблему современного здравоохранения [35, 53, 54]. С другой стороны, актуальным остается применение ТГА как ингаляционной альтернативы системному применению антибактериальных препаратов в лечении острого бронхита, поскольку место антибактериальной терапии данной нозологии остается предметом дискуссии до настоящего времени [55]. 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 очаге инфекции создается высокая концентрация лекарственного препарата. В педиатрической практике накоплен достаточный опыт применения препарата при хронических заболеваниях легких у детей, а также при острых бронхитах бактериальной этиологии. На базе Университетской детской клинической больницы федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» проведено открытое пострегистрационное рандомизированное исследование в параллельных группах оценки эффективности и безопасности применения ТГА при острых бронхитах у детей. Под наблюдением находились дети ($n = 150$: 71 мальчик, 79 девочек) в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $9,9 \pm 0,8$ года) с ОРЗ, протекающим с клиническими явлениями бронхита. В исследование включались пациенты, у которых на 5–6-й день болезни не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии, или с признаками бактериальной инфекции. В начале наблюдения у всех больных отмечались респираторные симптомы, свидетельствующие в пользу острого бронхита (кашель, хрипы в легких), и симптомы интоксикации, в связи с этим все пациенты получили симптоматическую терапию (жаропонижающие средства при лихорадке выше $38,5$ °С) и муколитики. К пятому дню наблюдения перед рандомизацией выявлено ухудшение состояния или отсутствие динамики на фоне проводимой терапии у всех пациентов, продолживших участие в исследовании. На фоне терапии наблюдалось улучшение состояния больных в обеих группах. Нежелательные явления в процессе лечения были зарегистрированы и у пациентов, получавших комбинацию ТГА, и в контрольной группе, при этом у 2 (2,2%) больных основной и у 5 (8,3%) пациентов контрольной группы эти явления были расценены как вероятно связанные с проводимой терапией. У пациентов основной группы на фоне

применения комбинации ТГА как побочный эффект регистрировались чихание и кашель после ингаляции препарата. У пациентов контрольной группы отмечены побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, неустойчивый стул), что, скорее всего, связано с приемом системных антибиотиков. Ни в одном случае не потребовалось досрочного прекращения лечения. Таким образом, в группе пациентов, получавших системные антибактериальные препараты, побочные эффекты наблюдались несколько чаще. Следует подчеркнуть, что назначение системной антибактериальной терапии не потребовалось ни одному пациенту, получившему местную антибактериальную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что топическое применение комбинированного препарата позволяет не только добиться выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной антибактериальной терапии. По эффективности ТГА не уступал макролидным антибиотикам [52]. Таким образом, комбинированный лекарственный препарат ТГА, объединяющий в своем составе универсальный муколитический препарат N-ацетилцистеин и антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол, может служить достойной альтернативной пероральному приему ряда мукоактивных средств и антибактериальных препаратов, используемых в лечении большинства инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Опираясь на доказательную базу, ТГА можно рекомендовать к применению у пациентов с обострением слизисто-гнояного и гнойно-

го бронхита, при частых обострениях ХОБЛ, в особенности при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания, при обострении бронхоэктатической болезни или местного воспалении, ограниченном бронхоэктазами, при отсутствии системных воспалительных проявлений, острофазовых воспалительных показателей, но доказанном местном воспалении по данным цитологического и бактериологического анализов мокроты или бронхиального секрета. При анализе данных оториноларингологических обследований пациентов, применявших комбинацию ТГА ингаляционно, отмечено, что в ходе лечения у больных отмечается выраженная позитивная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности слизистой полости носа, улучшение оттока и нормализация состава отделяемого), уменьшение размеров аденоидных вегетаций (со 2–3-й до 1–2-й степени), нормализация времени мукоцилиарного транспорта, нормализация слуха и восстановление функций слуховой трубы, улучшение носового дыхания. В заключение важно отметить, что при аденоидите на фоне затянувшегося бактериального ринита, осложненного тубоотитом, комбинацию ТГА рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии [56]. Это позволяет в значительной степени ускорить наступление реконвалесценции, избежать инвазивных процедур и в ряде случаев отказаться от неоправданного назначения системных антибиотиков. Все вышесказанное свидетельствует об обоснованности и целесообразности применения комбинации ТГА для лечения пациентов в широкой клинической практике.



Поступила / Received 02.12.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2020
Принята в печать / Accepted 18.12.2020

Список литературы

- Kuhn R.J. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest*. 2001; 120(3 Suppl):94S–98S. doi: 10.1378/chest.120.3_suppl.94s.
- Nightingale S.L. Tobramycin Inhalation Product Approved for Use in Cystic Fibrosis Therapy. *JAMA*. 1998;279(9):645. doi: 10.1001/jama.279.9.645-JFD80000-2-1.
- Schreiber M.P., Shorr A.F. Inhaled antibiotics for the treatment of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):289–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000000557.
- Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007;52(7):866–884. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594731/>.
- Riethmüller J., Herrmann G., Graepler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H.-E., Heyder S. et al. Sequential Inhalational Tobramycin-Colistin Combination in CF-Patients with Chronic P. Aeruginosa Colonization – an Observational Study. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1141–1151. doi: 10.1159/000447821.
- Aksamit T., Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E. et al. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:78–85. doi: 10.1016/j.cct.2017.05.007.
- Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. doi: 10.1093/jac/dkm385.
- Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1663–1677. doi: 10.4155/fmc.11.114.
- Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562–584. doi: 10.1592/phco.30.6.562.
- Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1375–1381. doi: 10.1164/rccm.200204-363OC.
- Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:24–43. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.013.
- Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–115. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC.
- Niedermaier M., Chastre J., Corkery K., James B. Fink, Luyt C.-E., Garcia M.S. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0.
- Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2007;16:40–44. doi: 10.1183/09059180.00010303.
- Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
- Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C., Mombelli B., Gismondo M.R. Serum and lung levels of thiamphenicol after administration of its glycinate N-acetylcysteinate ester in experimentally infected guinea pigs. *Int J Antimicrob Ag*. 2000;13(4):301–303. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00130-2.

17. Turton J.A., Andrews C.M., Havard A.C., Robinson S., York M., Williams T.C., Gibson F.M. Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(12):1849–1861. doi: 10.1016/S0278-6915(02)00178-3.
18. Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for tiamfenicol. *L'Internista Journal.* 2001;9(1):120.
19. Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung.* 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
20. Drago L., Fassina M.C., Mombelli B., De Vecchi E., Lombardi A., Gismondo M.R. 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: 10.1159/00007299.
21. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14211458/>
22. Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzne - mittelforschung.* 1978;28(2):250–254. Available at: <https://europepmc.org/article/med/580387>.
23. Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolitics. *Eur J Resp Dis Suppl.* 1985;139:142–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862608/>.
24. Arouma 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.
25. 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(2):150–159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
26. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. 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.
27. Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, doubleblind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):187–194. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.
28. 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.
29. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. 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.
30. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А. и др. 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.
31. Лопатин А.С. (ред.). *Острый риносинусит: клинические рекомендации.* М.: Российское общество ринологов; 2017. Режим доступа: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf>.
32. Лопатин А.С. (ред.). *Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Российское общество ринологов: клинические рекомендации.* М.: Практическая медицина; 2014. Режим доступа: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
33. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2000;22(2):209–221. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
34. Regueira F.M., Hernández J.L., Sola I., Cienfuegos J.A., Pardo F., Díez-Caballero A. et al. Ischemic damage prevention by N-acetylcysteine treatment of the donor before orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29(8):3347–3349. doi: 10.1016/S0041-1345(97)00937-8.
35. Белевский А.С., Княжеская Н.П. Тиаменикола глицинат ацетилцистеинат: некоторые аспекты применения при острых и хронических легочных заболеваниях. *Практическая пульмонология.* 2017;(3):122–126. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32290622>.
36. Колобухина Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей. *PMЖ.* 2000;(13):559–564. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Virusnye_infekcii_dyhatelnyh_putey/.
37. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология. Руководство.* М.: Медицинская литература; 2009. 464 с.
38. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):37. doi: 10.1038/s41533-017-0037-7.
39. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
40. Яковлев В.П., Яковлев С.В. (ред.). *Рациональная антимикробная фармакотерапия.* М.: Литтерра; 2003.
41. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959–1969. doi: 10.1001/jama.2012.3507.
42. Meropol S.B., Russell Localio A., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. doi: 10.1370/afm.1449.
43. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics.* 2014;168(11):1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
44. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *NEJM.* 2014;371(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMcibr1409799.
45. Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship. *Endocrine.* 2015;48(1):12–13. doi: 10.1007/s12020-014-0421-9.
46. Стецко О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2011;13(1):67–84. Режим доступа: <https://cma-journal.ru/publication/2011/1/cma-2011-t13-n1-p067/>.
47. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиаменикола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *PMЖ.* 2016;(3):386–390. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatrica/Effektivnosty_primeneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
48. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5995799/>
49. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy.* 1975;21(3–4):167–174. doi: 10.1159/000221857.
50. 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.
51. 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):42–45. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/archive/article/7865>.
52. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumoniae. *J Chemother.* 2002;14(3):265–271. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.265.
53. Колосова Н.Г., Дронов И.А. Топическая ингаляционная антибактериальная терапия респираторных инфекций у детей. *PMЖ.* 2017;(5):319–321. Режим доступа: https://rmj.ru/articles/pediatrica/Topicheskaya_ingalyacionnaya_antibakterialnaya_terapiya_respiratornyh_infekcii_u_detey/.
54. 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.
55. Трушенко Н.В., Белевский А.С. Этиотропная терапия острого бронхита: дискуссия продолжается. *Практическая пульмонология.* 2017;(2):37–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30538914>.
56. Морозова С.В., Свистушкин В.М., Карапетян Л.С. Ингаляционная мультинаправленная терапия острого риносинусита. *Медицинский совет.* 2019;(8):28–32. doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-28-32.

References

- Kuhn R.J. Formulation of aerosolized therapeutics. *Chest*. 2001;120(3 Suppl):94S–98S. doi: 10.1378/chest.120.3_suppl.94s.
- Nightingale S.L. Tobramycin Inhalation Product Approved for Use in Cystic Fibrosis Therapy. *JAMA*. 1998;279(9):645. doi: 10.1001/jama.279.9.645-JFD80000-2-1.
- Schreiber M.P., Shorr A.F. Inhaled antibiotics for the treatment of pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):289–293. doi: 10.1097/MCP.0000000000000557.
- Dhand R. The role of aerosolized antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2007;52(7):866–884. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594731/>.
- Riethmüller J., Herrmann G., Graeppler-Mainka U., Hellwig D., Heuer H.-E., Heyder S. et al. Sequential Inhalational Tobramycin-Colistin Combination in CF-Patients with Chronic P. Aeruginosa Colonization – an Observational Study. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(3):1141–1151. doi: 10.1159/000447821.
- Aksamit T., Bandel T.J., Criollo M., De Soyza A., Elborn J.S., Operschall E. et al. The RESPIRE trials: Two phase III, randomized, multicentre, placebo-controlled trials of Ciprofloxacin Dry Powder for Inhalation (Ciprofloxacin DPI) in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Contemp Clin Trials*. 2017;58:78–85. doi: 10.1016/j.cct.2017.05.007.
- Ioannidou E., Siempos I., Falagas M. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. doi: 10.1093/jac/dkm385.
- Hudson R., Olson Blair B. Inhaled antibiotics for Gram-negative respiratory infections. *Future Med Chem*. 2011;3(13):1663–1677. doi: 10.4155/fmc.11.114.
- Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., Brown J., Gentry C., Klepser M.E. et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562–584. doi: 10.1592/phco.30.6.562.
- Goldstein I., Wallet F., Nicolas-Robin A., Ferrari F., Marquette C.-H., Rouby J.-J. Lung deposition and efficiency of nebulized amikacin during Escherichia coli pneumonia in ventilated piglets. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1375–1381. doi: 10.1164/rccm.200204-363OC.
- Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – barriers to effective treatment. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;85:24–43. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.013.
- Lu Q., Yang J., Liu Z., Gutierrez C., Aymard G., Rouby J.-J. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106–115. doi: 10.1164/rccm.201011-1894OC.
- Niedermaier M., Chastre J., Corkery K., James B. Fink, Luyt C.-E., García M.S. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. doi: 10.1007/s00134-011-2420-0.
- Chastre J., Luyt C.-E. Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir Rev*. 2007;16:40–44. doi: 10.1183/09059180.00010303.
- Albini E., Belluco G., Berton M., Schioppacassi G., Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(6):533–537. doi: 10.1055/s-0031-1300456.
- Drago L., De Vecchi E., Fassina M.C., Mombelli B., Gismondo M.R. Serum and lung levels of thiamphenicol after administration of its glycinate N-acetylcysteinate ester in experimentally infected guinea pigs. *Int J Antimicrob Ag*. 2000;13(4):301–303. doi: 10.1016/s0924-8579(99)00130-2.
- Turton J.A., Andrews C.M., Havard A.C., Robinson S., York M., Williams T.C., Gibson F.M. Haemotoxicity of thiamphenicol in the BALB/c mouse and Wistar Hanover rat. *Food Chem Toxicol*. 2002;40(12):1849–1861. doi: 10.1016/s0278-6915(02)00178-3.
- Rizzato G. Antibiotics for aerosol intake in respiratory infections: pole position for tiamfenicol. *L'Internista Journal*. 2001;9(1):120.
- Lombardi A., Drago L., De Vecchi E., Mombelli B., Gismondo M.R. Antimicrobial activity of thiamphenicol-glycinate-acetylcysteinate and other drugs against Chlamydia pneumoniae. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(3):264–267. doi: 10.1055/s-0031-1300034.
- Drago L., Fassina M.C., Mombelli B., De Vecchi E., Lombardi A., Gismondo M.R. 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.
- 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14211458/>.
- Iravani J., Melville G.N., Horstmann G. N-Acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(2):250–254. Available at: <https://europepmc.org/article/med/580387>.
- Olivieri D., Marsico S.A., Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Resp Dis Suppl*. 1985;139:142–145. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862608/>.
- 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.
- 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(2):150–159. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2017;27(1):13–20. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
- Zheng J.P., Wen F.Q., Bai C.X., Wan H.Y., Kang J., Chen P. 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)0286-8.
- 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.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. 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.
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A. et al. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology*. 2014;4(4):13–48. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
- Lopatin A.S. (ed.). *Acute rhinosinusitis: clinical guidelines*. Moscow: Russian Society of Rhinologists; 2017. (In Russ.) Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2017/09/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9-%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D1%81%D0%B8%D0%BD%D1%83%D1%81%D0%B8%D1%82-21.09.pdf>.
- Lopatin A.S. (ed.). *Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, diagnosis and treatment principles*. Russian Society of Rhinologists: Clinical Guidelines. Moscow: Practical Medicine; 2014. (In Russ.) Available at: https://osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf.
- Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo controlled clinical trials. *Clin Ther*. 2000;22(2):209–221. doi: 10.1016/S0149-2918(00)88479-9.
- Regueira F.M., Hernández J.L., Sola I., Cienfuegos J.A., Pardo F., Díez-Caballero A. et al. Ischemic damage prevention by N-acetylcysteine treatment of the donor before orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997;29(8):3347–3349. doi: 10.1016/s0041-1345(97)00937-8.
- Belevskiy A.S., Knyazhetskaya N.P. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate for the treatment of acute and chronic pulmonary diseases. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*. 2017;(3):122–126. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32290622>.
- Kolobukhina L.V. Viral infection of the respiratory tract. *RMZH = RMJ*. 2000;(13):559–564. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Virusnye_infekcii_dyhatelnyh_putey/.
- Novikov D.K., Novikov P.D. *Clinical immunopathology Guide*. Moscow: Medical Literature; 2009. 464 p. (In Russ.)
- Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27(1):37. doi: 10.1038/s41533-017-0037-7.
- Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD000247. doi: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
- Yakovlev V.P., Yakovlev S.V. (ed.). *Rational antimicrobial pharmacotherapy*. Moscow: Litterra; 2003. (In Russ.)
- Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R., Wang Z., Miles J.N., Shanman R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–1969. doi: 10.1001/jama.2012.3507.

42. Meropol S.B., Russell Localio A., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. doi: 10.1370/afm.1449.
43. Bailey L.C., Forrest C.B., Zhang P., Richards T.M., Livshits A., DeRusso P.A. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatrics.* 2014;168(11):1063–1069. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.1539.
44. Jess T. Microbiota, antibiotics, and obesity. *NEJM.* 2014;371(26):2526–2528. doi: 10.1056/NEJMicibr1409799.
45. Bifulco M. Antibiotics exposure in obesity: an update of a complex relationship. *Endocrine.* 2015;48(1):12–13. doi: 10.1007/s12020-014-0421-9.
46. Stetsiouk O.U., Andreeva I.V., Kolosov A.V., Kozlov R.S. Safety and Efficacy of Antibiotics Used in Outpatient Setting. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2011;13(1):67–84. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/1/cmacc-2011-t13-n1-p067/>.
47. Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in acute bronchitis in children. *RMZh = RMJ.* 2016;(3):386–390. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Effektivnosty_primneniya_tiamfenikola_glicinat_acetilcisteinata_pri_ostryh_bronhitah_u_detey/.
48. 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. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5995799/>.
49. Bürgi H. Mucolytic and antibiotic effect of a new compound in chronic bronchitis. *Chemotherapy.* 1975;21(3–4):167–174. doi: 10.1159/000221857.
50. 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.
51. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful application of inhalation form of thiamphenicol glycinate in complex therapy of infectious and inflammatory diseases of respiratory organs. *Farmateka.* 2010;(11):42–45. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7865>.
52. Todisco T., Eslami A., Baglioni S., Todisco C. An open, comparative pilot study of thiamphenicol glycinate hydrochloride vs clarithromycin in the treatment of acute lower respiratory tract infections due to Chlamydia pneumonia. *J Chemother.* 2002;14(3):265–271. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.265.
53. Kolosova N.G., Dronov I.A. Topical inhalation antibacterial therapy of respiratory infections in children. *RMZh = RMJ.* 2017;(5):319–321. (In Russ.) Available at: https://rmj.ru/articles/pediatriya/Topicheskiye_ingalyacionnaya_antibakterialnaya_terapiya_respiratornyh_infekciy_u_detey/.
54. 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.
55. Trushenko N.V., Belevskiy A.S. Etiotropic therapy of acute bronchitis: the discussion continues. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2017;(2):37–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30538914>.
56. Morozova S.V., Svistushkin V.M., Karapetyan L.S. Multidirectional inhalation therapy of acute rhinosinusitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(8):28–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-8-28-32.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Арефьев Константин Игоревич, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Марин Татьяна Висентевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-8974-4457

Шаронова Светлана Сергеевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-9215-9339

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; ORCID: 0000-0002-0535-2916

Konstantin I. Arefev, Clinical Resident of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0003-1436-6671

Svetlana Y. Serebrova, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991; Scientific Center of Expertise of Medical Devices; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051; ORCID: 0000-0002-7163-7119; e-mail: svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Evgenia V. Shikh, Dr. of Sci. (Med.), Chair of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-6589-7654

Alexey K. Starodubtsev, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0001-9842-4503

Tatiana V. Marin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-8974-4457

Svetlana S. Sharonova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; ORCID: 0000-0002-9215-9339