

# О лечении кашля у больных внебольничными пневмониями: результаты исследования МУКАСТАТ ПЛЮС

И.Г. Березняков, М.Н. Лебединская, В.И. Березняков, О.В. Дорошенко, В.И. Пожар

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель исследования:** изучение эффективности и переносимости свободного назначения врачами эрдостеина и амброксола для лечения кашля у госпитализированных больных с нетяжелыми внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии после завершения исследования МУКАСТАТ.

**Материалы и методы.** В проспективном открытом нерандомизированном исследовании приняли участие 245 больных (110 мужчин и 135 женщин) в возрасте 21–82 лет. Все пациенты получали стандартную антибактериальную терапию курсом 7–10 дней и мукоактивные средства эрдостеин (Муцитус) и амброксол в стандартных дозах курсом не менее 6 дней. Для оценки связанных с пневмонией симптомов использовали опросники CAP-Sym-12 и «Шкала оценки внебольничной пневмонии» (ШОВП).

**Результаты.** Спустя 2–3 сут от начала терапии больные группы лечения эрдостеином стали оценивать свое самочувствие (состояние) и интенсивность кашля (по данным опросника CAP-Sym-12) лучше, чем в группе лечения амброксолом. В последующие сроки наблюдения (через  $7 \pm 1$  и  $12 \pm 2$  дня от начала лечения) превосходство эрдостеина подтверждалось как объективными (меньшее количество больных с жалобами на кашель и на выделение мокроты), так и субъективными методами (опросники CAP-Sym-12 и ШОВП).

**Заключение.** В исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС подтверждены эффективность, хорошая переносимость и превосходство эрдостеина над амброксолом при лечении кашля и продукции мокроты у госпитализированных больных с внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, кашель, мукоактивные средства, опросники.

## About management of cough in patients with community-acquired pneumonia: the results of MUCASTAT PLUS trial

I.G. Bereznyakov, M.N. Lebedynska, V.I. Bereznyakov, O.V. Doroshenko, V.I. Pozhar

**The objective:** to study an effectiveness and tolerability of free prescription by physicians of erdostein and ambroxol for management of cough in hospitalized patients with non-severe community-acquired pneumonia on the background of standard antibacterial treatment after completion of MUCASTAT trial.

**Materials and methods.** 245 patients (110 men and 135 women) aged 21–82 years were included in an open prospective non-randomized study. All the patients received standard antibacterial treatment for 7–10 days and mucoactive drugs of erdoistine (Mucitus) or ambroxol in standard dosages for no less than 6 days. CAP-Sym-12 and Scale of Estimation of CAP (SECAP) questionnaires were used to estimate pneumonia-related symptoms.

**Results.** In 2–3 days from the beginning of therapy the patients from erdoistine group began to estimate their well-being (condition) and cough intensity (according to CAP-Sym-12 questionnaire) better, than patients from ambroxol group. In subsequent observation periods (in  $7 \pm 1$  and  $12 \pm 2$  days from the beginning of treatment) superiority of erdoistine was documented by objective (lesser quantity of patients suffering from cough and sputum expectoration) and subjective methods (CAP-Sym-12 and SECAP questionnaires).

**Conclusion.** An effectiveness, good tolerability and superiority of erdoistine over ambroxol for management of cough and sputum expectoration in hospitalized patients with community-acquired pneumonia on the background of standard antibacterial treatment were confirmed in MUCASTAT PLUS study.

**Key words:** community-acquired pneumonia, cough, mucoactive medicines, questionnaires.

## Про лікування кашлю у хворих на негоспітальну пневмонію: результати дослідження МУКАСТАТ ПЛЮС

І.Г. Березняков, М.М. Лебединська, В.І. Березняков, О.В. Дорошенко, В.І. Пожар

**Мета дослідження:** вивчення ефективності і переносимості вільного призначення лікарями ердостеїну та амброксолу для лікування кашлю у госпіталізованих хворих на нетяжку негоспітальну пневмонію на тлі стандартної антибактеріальної терапії після завершення дослідження МУКАСТАТ.

**Матеріали та методи.** У проспективному відкритому нерандомізованому дослідженні взяли участь 245 хворих (110 чоловіків та 135 жінок) віком 21–82 років. Усі пацієнти отримували стандартну антибактеріальну терапію терміном на 7–10 діб і мукоактивні засоби ердостеїн (Муцитус) та амброксол у стандартному дозуванні курсом не менше 6 діб. Для оцінювання пов'язаних з пневмонією симптомів використовували опитувальники CAP-Sym-12 і «Шкала оцінки негоспітальної пневмонії» (ШОНП).

**Результати.** Через 2–3 доби від початку терапії хворі групи лікування ердостеїном почали оцінювати своє самопочуття (стан) та інтенсивність кашлю (за даними опитувальника CAP-Sym-12) краще, ніж у групі лікування амброксолом. У наступні терміни спостереження (через  $7 \pm 1$  і  $12 \pm 2$  діб від початку лікування) перевага ердостеїну підтверджувалася як об'єктивними (менша кількість хворих зі скаргами на кашель та на виділення мокротиння), так і суб'єктивними методами (опитувальники CAP-Sym-12 і ШОНП).

**Заключення.** У дослідженні МУКАСТАТ ПЛЮС підтверджені ефективність, добра переносимість та перевага ердостеїну над амброксолом при лікуванні кашлю та продукції мокротиння у госпіталізованих хворих на негоспітальну пневмонію на тлі стандартної антибактеріальної терапії.

**Ключові слова:** негоспітальна пневмонія, кашель, мукоактивні засоби, опитувальники.

В фокусе внимания действующих национальных и международных рекомендаций по лечению внебольничных пневмоний (ВП) находятся антибиотики [1–3], которые предназначены для уничтожения или торможения роста и размножения возбудителей заболевания. Антибиотики по определению не являются средствами патогенетической или симптоматической терапии. С другой стороны, многие симптомы ВП, например кашель с отхождением мокроты или без нее, могут существенно ухудшать самочувствие пациентов на протяжении длительного периода времени. Так, согласно оценкам ожидаемого обратного развития симптомов ВП, данным экспертами британского Национального института здоровья (NICE), продукция мокроты должна существенно уменьшиться к исходу 4 нед, а кашель – к исходу 6 нед от начала заболевания [4].

Эффективность сочетанного применения антибиотиков и лекарственных средств для лечения кашля у больных ВП изучена недостаточно. Авторы Кокрановского сотрудничества установили, что отсутствие излечения кашля у детей и взрослых наблюдается примерно в 3 раза реже в случае сочетанного применения антибиотиков и мукоактивных препаратов (амброксола и бромгексина) по сравнению с монотерапией антимикробными средствами [5].

Ранее были опубликованы результаты проспективного открытого рандомизированного исследования МУКАСТАТ [6]. Вкратце: 103 госпитализированных больных с нетяжелой ВП, получавшие стандартную антибактериальную терапию (АБТ), были рандомизированы в группы дополнительного назначения мукоактивных препаратов эрдостеина и амброксола. Превосходство эрдостеина, согласно субъективной оценке пациентов, проявлялось уже спустя 2–3 сут от начала лечения, а к исходу первой недели терапии подтверждалось также и объективными методами контроля.

В исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС мы хотели сравнить эффективность добавления эрдостеина и амброксола к стандартной АБТ госпитализированных больных с нетяжелой ВП в условиях реальной клинической практики на базе того самого отделения больницы, где ранее было продемонстрировано превосходство эрдостеина, а врачи отделения принимали участие и были ознакомлены с результатами исследования МУКАСТАТ. Различия в дизайне обоих исследований (МУКАСТАТ и МУКАСТАТ ПЛЮС) заключалось в отсутствии рандомизации пациентов во втором из них: если в первом мукоактивные препараты назначались случайным образом (методом конвертов), то во втором – врачи выбирали тот или другой медикамент свободно, опираясь на собственные предпочтения.

**Цель исследования:** изучение эффективности и переносимости свободного назначения врачами эрдостеина и амброксола для лечения кашля у госпитализированных больных с нетяжелыми ВП на фоне стандартной антибактериальной терапии после завершения исследования МУКАСТАТ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном открытом нерандомизированном исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС приняли участие мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в терапевтическое отделение Харьковской городской многопрофильной клинической больницы № 25 по поводу нетяжелой ВП. До госпитализации пациенты не принимали антибиотики по поводу данного заболевания. Планировалось последовательно включать всех пациентов, у которых основной диагноз ВП оставался таким же и при выписке, при условии, что они ответили на вопросы (самостоятельно или с помощью лечащего врача) опросников CAP-Sym-12 и «Шкала оценки внебольничной пневмонии» (ШОВП) в заранее оговоренные сроки во время пребывания в стационаре. Всего в каждую из групп сравнения планировалось включить не менее 100 человек, госпитализированных по поводу ВП на протяжении 10–12 мес календарного года.

Как и в исследовании МУКАСТАТ, диагноз ВП верифицировали при обязательном обнаружении очаговой инфильтрации легочной ткани по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и наличии не менее двух из нижеприведенных признаков:

- острое начало заболевания с повышением температуры тела > 38 °С;
- кашель с выделением мокроты;
- физикальные признаки (притупление/гупость при перкуссии; ослабленное, жесткое или бронхиальное дыхание; фокус звонких мелкопузырчатых хрипов и/или крепитация);
- лейкоцитоз (> 10·10<sup>9</sup>/л) или палочкоядерный сдвиг (> 10%).

**Критерии исключения из исследования:**

- самостоятельное применение антибиотиков до госпитализации по поводу данного заболевания > 24 ч;
- отсутствие кашля при госпитализации;
- возраст < 18 лет;
- предполагаемая макроаспирация;
- иммунодефицитные состояния, включая терапию глюкокортикоидами;
- опухоли любой локализации;
- декомпенсированные пороки сердца;
- психические заболевания;
- алкоголизм;
- наркомания;
- нарушения кишечного всасывания [6].

Антибактериальная терапия назначалась лечащим врачом с учетом «антибактериального анамнеза» пациента и в соответствии с локальным или национальным протоколами ориентировочного срока на 7–10 дней. Выбор мукоактивного препарата (эрдостеин – Муцитус, амброксол, какой-либо другой), дозы, продолжительности приема осуществлял также лечащий врач. Применение лекарственных средств иных фармакологических групп (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, антипиретиков, витаминов, антигистаминных средств и др.) оставляли на усмотрение лечащего врача.

С согласия пациентов в исследовании использовали опросники CAP-Sym-12 и ШОВП на русском языке. Первый из них позволяет измерять 12 связанных с ВП симптомов, включая кашель, боль в груди, одышку, потливость и т.д. Пациенты самостоятельно или с помощью врача оценивали степень, с которой их беспокоил каждый из включенных в опросник симптомов на протяжении предшествующих 24 ч, используя 6-значную шкалу Ликерта, где:

- 0 баллов – отсутствие симптома,
- 1 – симптом совсем не беспокоил больного,
- 2 – беспокоил немного,
- 3 – умеренно,
- 4 – сильно,
- 5 – очень сильно.

Больные обеих групп заполняли опросники в течение суток от момента госпитализации (день включения в исследование или день «0»), спустя 48–72 ч, через 7±1 и (если оставались в стационаре) через 12±2 сут.

Анализ ответов опросника ШОВП путем достаточно трудоемких расчетов позволяют выяснить, насколько пациента беспокоят симптомы, связанные с поражением органов дыхания (респираторная шкала), в какой мере ухудшилось его самочувствие (шкала самочувствия) и получить интегральную оценку негативного влияния пневмонии на пациента (индекс ВП). Данный опросник был переведен на русский язык и валидизирован в Украине сотрудниками кафедры терапии ХМАПО [7]. Опросник ШОВП заполняли врачи в те же сроки, что и опросник CAP-Sym-12, за исключением последней контрольной точки (то есть через 12±2 сут).

Вся информация о пациентах (жалобы, анамнез, результаты объективного исследования, данные лабораторных и

Характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом	p
Всего больных, в том числе:	128	117	
мужчины, n (%)	54 (42,2)	56 (47,9)	
женщины, n (%)	74 (57,8)	61 (52,1)	
Возраст, лет (Ме, 25–75% квантили)	58 (45,75–68)	60 (48–68)	
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,1±4,26	25,9±3,89	

инструментальных исследований, лечение с указанием доз медикаментов, кратности применения, переносимости, динамика клинической симптоматики) отражались в историях болезни и вносились в электронную базу данных исследования МУКАСТАТ ПЛЮС.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Истории болезней пациентов, не получавших вместе с антибиотиками мукоактивные средства, либо же принимавших подобные препараты, но отличные от эрдостеина или амброксола, были заранее исключены из анализа. Всего для окончательного анализа последовательно отобрано 254 истории болезни госпитализированных больных с нетяжелыми ВП, получавших, помимо стандартной АБТ, эрдостеин или амброксол. Были исключены 9 историй болезни, поскольку пациенты во время лечения ВП получали оба упомянутых мукоактивных препарата. Причины подобных врачебных решений при ретроспективном анализе установить не представляется возможным.

Таким образом, ниже представлены результаты лечения 245 госпитализированных больных ВП (110 мужчин и 135 женщин в возрасте 21–82 года):

- Группа лечения эрдостеином – 128 пациентов принимали эрдостеин,
- Группа лечения амброксолом – 117 пациентов принимали амброксол.

Обе группы оказались сопоставимы по возрасту, половому составу, индексу массы тела (табл. 1). Было отмечено определенное отличие между пациентами, включенными в исследование МУКАСТАТ и МУКАСТАТ ПЛЮС: в первом из них доля мужчин незначительно превышала одну треть, во втором как во втором – приближалась к половине.

При включении в исследование больные обеих групп предъявляли жалобы на кашель. Ситуация оставалась неизменной и через 2–3 сут от начала лечения. Однако спустя 7±1 день от начала терапии, несмотря на снижение абсолютного количества пациентов с жалобами на кашель в обеих группах, доля «кашляющих» больных в группе лечения эрдостеином была статистически значимо меньше, чем в группе лиц, получавших амброксол ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ). Как отмечено на рис. 1, эта разница сохранялась и во время заключительного осмотра, на 10–14-й дни от начала терапии ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ).

При включении в исследование доля больных, выделяющих мокроту, в группе лечения амброксолом была выше, чем в группе лечения эрдостеином ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ). Указанные различия исчезли спустя 2–3 сут от начала лечения, причем абсолютное количество пациентов, выделяющих мокроту, возросло в обеих группах. Другими словами, у части пациентов сухой кашель трансформировался спустя 48–72 ч во влажный, что, по-видимому, отражает естественное течение заболевания. На рис. 2 отмечено, что спустя 7±1 день от начала терапии доля больных, выделявших мокроту, в группе лечения эрдостеином вновь была меньше, нежели в группе лечения амброксолом ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ). Во время заключительного осмотра в связи с малым количеством пациентов, продолжавших выделять мокроту (0 – в группе лечения эрдостеином и 2 – в группе лечения амброксолом) статистически значимые различия между группами отсутствовали.

Показатели опросника CAP-Sym-12 в день включения больных в исследование были выше в группе лиц, получавших эрдостеин ( $p < 0,02$ ; здесь и далее при сравнении результатов использования опросников – по критерию Манна-Уитни). Однако, по данным рис. 3, во все последующие контрольные дни (спустя 48–72 ч, через 7±1 и через 12±2 дней)

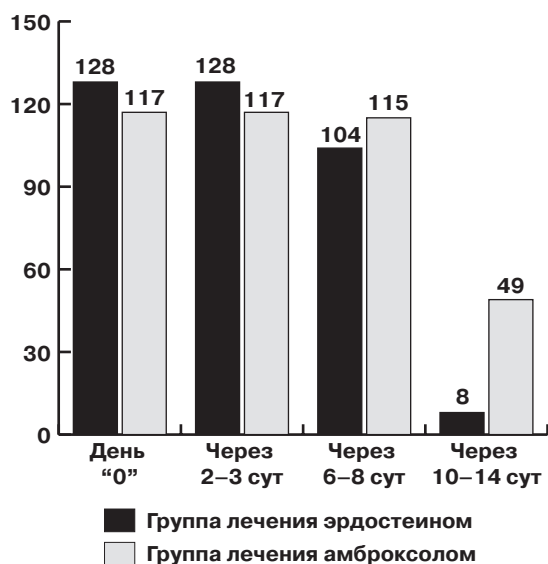


Рис. 1. Количество больных с жалобами на кашель за время наблюдения

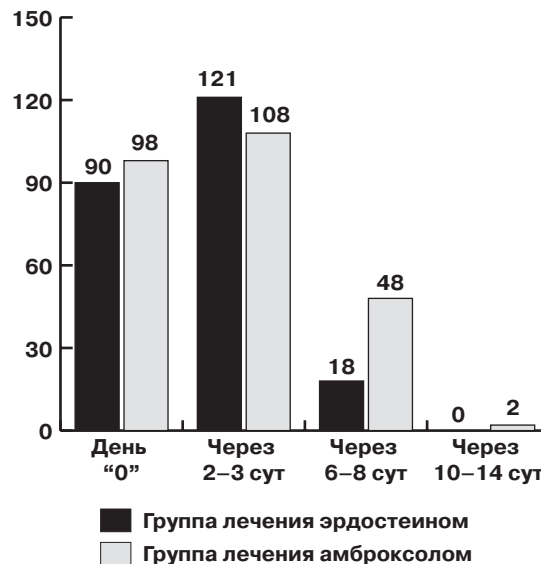


Рис. 2. Динамика количества больных, выделявших мокроту, за время наблюдения

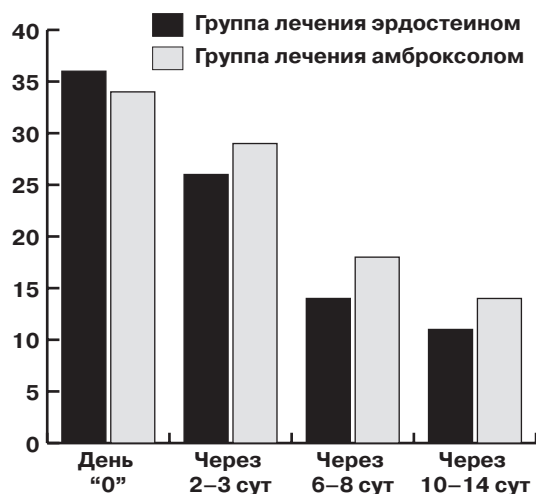


Рис. 3. Динамика показателя опросника CAP-Sym-12 в группах наблюдения

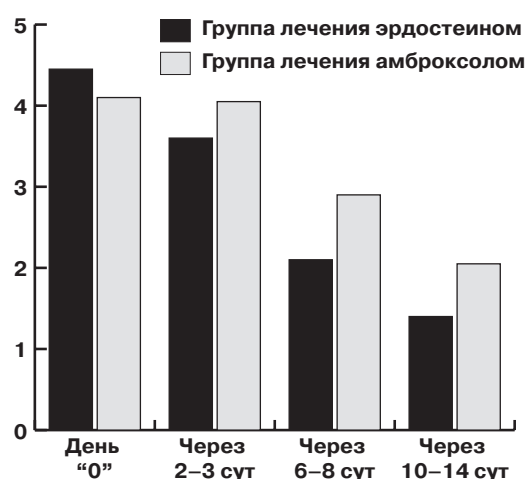


Рис. 4. Динамика интенсивности кашля в группах наблюдения (опросник CAP-Sym-12)

они оказались уже статистически значимо ниже, чем в группе лиц, получавших амброксол ( $p < 0,01$  во всех трех случаях).

Полученные данные свидетельствуют о том, что на протяжении суток перед включением в исследование жалобы и симптомы, связанные с ВП, в большей степени тревожили пациентов группы лечения эрдостеином. Ситуация изменилась на прямо противоположную уже через 2–3 сут и оставалась неизменной до завершения исследования. То есть превосходство эрдостеина над амброксолом по влиянию на кашель и другие симптомы ВП ощущалось больными, начиная с 3–4-го дня от начала вмешательства.

Первый вопрос опросника CAP-Sym-12 позволяет выяснить, насколько кашель доставлял больному неудобства в предшествующие сутки. Данные, представленные на рис. 4, свидетельствуют, что динамика ответов пациентов, по существу, полностью повторила динамику ответов на все вопросы опросника CAP-Sym-12: накануне включения в исследование кашель существенно больше тревожил больных из группы лечения эрдостеином, а спустя 48–72 ч, через 7±1 и через 12±2 дней – уже пациентов, получавших амброксол ( $p < 0,01$  во всех случаях).

В отличие от опросника CAP-Sym-12, опросник ШОВП фиксирует, что чем выше значение показателя каждой из шкал, тем лучше самочувствие/состояние пациента. Перед включением в исследование респираторные симптомы в большей степени тревожили больных из группы лечения эрдостеином (табл. 2), что подтверждает результаты, получен-

ные при использовании опросника CAP-Sym-12. Хотя различий в самочувствии в этот контрольный день выявлено не было, интегральный показатель (индекс ВП) за счет респираторной шкалы оказался ниже в группе лечения эрдостеином.

Уже через 2–3 сут исчезли исходные различия в степени беспокойства, которое доставляли респираторные симптомы пациентам обеих групп, а больные из группы лечения эрдостеином оценивали свое самочувствие лучше, чем пациенты из группы лечения амброксолом. При этом начальные различия в индексе ВП также нивелировались.

Наконец, спустя 7±1 день от начала лечения показатели всех трех шкал опросника ШОВП в группе лечения эрдостеином превосходили аналогичные в группе лечения амброксолом.

Медиана продолжительности лечения эрдостеином составила 8 сут (25% – 75% квартили: 7–9), амброксолом – 10 сут (25% – 75% квартили: 9–11, сравнение между группами:  $p < 0,01$  по критерию Манна–Уитни).

Переносимость обоих мукоактивных препаратов была хорошей. За время исследования не зарегистрировано ни одного тяжелого побочного эффекта, связанного с применяемыми лекарствами. В группе лечения эрдостеином 1 пациент спустя 2 дня прекратил применение препарата без объяснения причин, других случаев досрочного прекращения лечения изученными препаратами не было.

В то время как в действующих рекомендациях и протоколах по оказанию помощи больным ВП обсуждаются почти

Таблица 2

Динамика показателей ШОВП в группах наблюдения

Показатель	Группа лечения эрдостеином	Группа лечения амброксолом	p
День «0»			
Индекс ВП	31,43±11,43	34,45±12,65	<0,05
Респираторная шкала	34,88±14,73	40,21±18,09	<0,02
Шкала самочувствия	23,00±9,50	20,67±9,51	
Через 48–72 ч			
Индекс ВП	48,89±14,11	45,27±14,43	
Респираторная шкала	49,75±17,41	47,41±17,06	
Шкала самочувствия	47,26±15,31	39,21±16,08	<0,01
Спустя 6–8 сут			
Индекс ВП	78,47±12,44	71,90±12,70	<0,01
Респираторная шкала	78,88±12,96	71,78±14,90	<0,01
Шкала самочувствия	81,22±14,47	71,35±16,19	<0,01



исключительно вопросы лечения антибиотиками, в реальной клинической практике широко используют и средства симптоматической терапии. Одним из самых частых симптомов ВП является кашель (с выделением мокроты или без), который, по нашим данным, регистрируется более чем у 95% больных [8, 9]. Несмотря на весьма ограниченную доказательную базу, авторы Кокрановского сотрудничества все же смогли представить некоторые аргументы в пользу сочетанного использования антибиотиков и мукоактивных средств для лечения больных ВП [5]. Тем не менее, хотя кашель оказывает отчетливое негативное влияние на самочувствие пациентов, которое к тому же может сохраняться длительное время, вопросы коррекции этого симптома остаются за рамками регламентирующих документов.

Одним из редких исключений являются недавно опубликованные рекомендации по лечению кашля, предположительно вследствие пневмонии, у взрослых амбулаторных больных [10]. Среди прочих вопросов в этих рекомендациях обсуждается и целесообразность использования неантибактериальных препаратов вместе с антибиотиками. Авторы проанализировали доступные данные о влиянии противокашлевых средств, муколитиков, системных кортикостероидов, ингаляционных кортикостероидов, антихолинергических средств, НПВП, витаминов С и D вместе с антибиотиками по сравнению с одними антибиотиками на изменение доли пациентов, у которых к моменту завершения вмешательства кашель прекратился («излечение») или существенно уменьшился («улучшение»).

По мнению авторов рекомендаций, в настоящее время нет достаточного количества данных, чтобы подтвердить или опровергнуть необходимость рутинного использования неантибактериальной симптоматической терапии для лечения амбулаторных больных с острым кашлем и предполагаемой пневмонией. Авторы не смогли сделать никаких рекомендаций и отметили, что для дальнейшего изучения вопроса необходимы рандомизированные клинические исследования (РКИ) [10].

С этим выводом, по крайней мере в части мукоактивных препаратов, трудно согласиться. Так, из 4 РКИ, вошедших в Кокрановский обзор [5], авторы упомянули только 1, в котором добавление бромгексина к амоксициллину при лечении больных ВП не привело к уменьшению доли больных, у которых к моменту завершения вмешательства наступило излечение или улучшение кашля [11]. И если из оставшихся 3 РКИ в одном была проанализирована эффективность добавления мукоактивных средств исключительно у детей, то в 2 РКИ – в смешанной популяции (дети и взрослые). В целом, по данным авторов Кокрановского сотрудничества, вероятность отсутствия излечения от кашля у детей и взрослых с ВП, принимавших мукоактивные средства вместе с антибиотиками, примерно в 3 раза ниже, чем у пациентов, получавших антибиотики без мукоактивных препаратов [5].

Из всех мукоактивных средств, которые тестировали в исследованиях, вошедших в Кокрановский обзор (и располагающих хоть какой-то доказательной базой), клиническое значение сохраняет, по существу, только амброксол. Именно поэтому он был выбран в качестве препарата сравнения с эрдостеином в исследовании МУКАСТАТ («Влияние добавления мукоактивных препаратов на динамику кашля у больных внебольничными пневмониями на фоне стандартной антибактериальной терапии (МУКАСТАТ)» [6]. Результаты данного открытого рандомизированного исследования свидетельствовали о несомненном превосходстве эрдостеина над амброксолом в лечении кашля у госпитализированных больных с нетяжелой ВП.

Выбор эрдостеина был продиктован несколькими обстоятельствами:

- препарат обладает муколитическими, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами,
- снижает адгезию бактерий к клеткам реснитчатого эпителия,

- повышает концентрации антибиотиков, в частности амоксициллина, в мокроте у больных хроническим бронхитом и хроническим обструктивным заболеванием легких,
- не вступает в межлекарственные взаимодействия с антибиотиками (β-лактамами, эритромицином, ко-тримоксазолом),
- безопасен и хорошо переносится [12].

В исследованиях у больных хроническим бронхитом эрдостеин статистически значимо снижал интенсивность кашля по сравнению с другими мукоактивными средствами (N-ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол, соберол), а по сравнению с плацебо – еще и частоту кашля и вязкость мокроты [13].

В опубликованных в последние годы исследованиях продемонстрирована способность эрдостеина уменьшать как частоту, так и длительность обострений хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) [14]. По данным сетевого мета-анализа, эффективность эрдостеина в плане предупреждения обострений ХОЗЛ превосходит таковую карбоцистеина и N-ацетилцистеина [15].

В исследовании МУКОСТАТ мы впервые продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость добавления эрдостеина для лечения кашля у госпитализированных больных с ВП на фоне стандартной АБТ [6]. В исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС мы намеревались проверить результаты МУКАСТАТ в условиях реальной клинической практики на базе терапевтического отделения больницы.

Так, в настоящем исследовании были полностью подтверждены результаты исследования МУКАСТАТ в части того, что превосходство эрдостеина над амброксолом по влиянию на кашель у госпитализированных больных с ВП на фоне стандартной АБТ проявляется к исходу первой недели лечения и сохраняется в последующие дни (по крайней мере, до 12±2 дней от начала терапии).

Внимания заслуживает и то обстоятельство, что в начале исследований МУКАСТАТ и МУКАСТАТ ПЛЮС количество больных, выделявших мокроту, было выше в группе лечения амброксолом. В первом из них данный факт можно объяснить случайностью, поскольку в исследование включали больных ВП с кашлем – вне зависимости от того, выделяли они мокроту или нет. В МУКАСТАТе ПЛЮС подобное распределение пациентов тоже может быть проявлением случайности. Однако возможны и другие объяснения. Так, в выводах по итогам исследования МУКАСТАТ подчеркивалось превосходство эрдостеина над амброксолом по влиянию на кашель, но не акцентировалось внимание на превосходстве эрдостеина в плане более быстрого прекращения выделения мокроты к исходу первой недели лечения [6]. Данное наблюдение нашло подтверждение и в исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС. Поэтому склонность врачей к назначению амброксола больным ВП с влажным кашлем могла вытекать как из прежнего опыта использования данного мукоактивного препарата, так и незнания о превосходстве эрдостеина.

Использование опросников CAP-Sym-12 и ШОВП подтвердило установленный ранее в исследовании МУКАСТАТ факт, что превосходство эрдостеина, согласно субъективной оценке пациентов, проявляется уже спустя 2–3 сут от начала лечения и продолжает нарастать, как минимум, к исходу первой недели лечения, когда показатели всех шкал опросников были статистически значимо лучше, чем в группе лиц, принимавших амброксол.

Косвенным подтверждением превосходства эрдостеина может служить и длительность использования мукоактивных средств: в группе лечения амброксолом медиана применения препарата оказалась на 2 сут больше, чем в группе лечения эрдостеином (p<0,01). Если в исследовании МУКАСТАТ врачам рекомендовали не выходить за рамки заранее определенной продолжительности применения мукоактивных средств (5–10 дней), то длительность использования эрдостеина и амброксола в исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС оставалась

на усмотрение лечащего врача. Трудно представить, что врачи продолжали бы использовать мукоактивный препарат после того, как ожидаемый эффект уже был достигнут.

Подводя итоги исследования МУКАСТАТ, мы предложили несколько возможных объяснений превосходства эрдостеина. Полагаем, что после завершения МУКАСТАТА ПЛЮС их число можно сократить. Вряд ли превосходство эрдостеина объясняется случайностью: результаты обоих исследований совпадают даже в мелочах. Крайне сомнительно, что на результатах сказались и открытый дизайн исследования, когда и врач, и больной знали, какой именно препарат принимает пациент. Если в рандомизированном проспективном исследовании МУКАСТАТ можно было допустить, что органолептические свойства (запах, вкус), размер или кратность применения таблеток амброксола могли каким-то образом повлиять на конечные результаты, то в исследовании МУКАСТАТ ПЛЮС проспективно собирались только ответы на опросники CAP-Sym-12 и ШОВП, в то время как выбор лечения (антибиотики, мукоактивные средства, НПВП и др.) по своему усмотрению делал лечащий врач. Поэтому наиболее вероятным объяснением остается наличие у эрдостеина дополнительных позитивных (плейотропных) свойств. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит установленное ранее превосходство эрдостеина над другими мукоактивными препаратами (включая амброксол) по влиянию на сумму всех оцениваемых шкал респираторных симптомов у больных хроническим обструктивным бронхитом [13].

#### Сведения об авторах

**Березняков Игорь Геннадьевич** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Лебединская Марина Николаевна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Березняков Владислав Игоревич** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Дорошенко Оксана Васильевна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Пожар Вера Иосифовна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (057) 711-35-56

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17, Suppl. 6. – P. E1–E59.
- Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J.P. Metlay, G.W. Waterer, A.C. Long [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200. – No. 7. – P. e45–e67.
- National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. 2019. Доступно по адресу: [www.nice.org.uk/guidance/ng138](http://www.nice.org.uk/guidance/ng138)
- National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (including community-acquired pneumonia). 2014. Доступно по адресу: [www.nice.org.uk/guidance/cg191](http://www.nice.org.uk/guidance/cg191)
- Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults / C.C. Chang, A.C. Cheng, A.B. Chang // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Issue 2. – Art. No.: CD006088.
- Эффективность эрдостеина для лечения кашля у больных внебольничными пневмониями: результаты исследования МУКАСТАТ / И.Г. Березняков, М.Н. Лебединская, В.И. Березняков, И.Д. Ломино // Семейная медицина. – 2017. – № 4 (72). – С. 100–104.
- Махаринська О.С. Застосування та валідизація короткого опитувальника для хворих на негоспітальну пневмонію в Україні / Махаринська О.С., Лебединська М.М., Березняков І.Г. // Болесни и антибиотики. – 2012. – № 1. – С. 51–58.
- Березняков І.Г. Особливості перебігу нетяжкої негоспітальної пневмонії у осіб із супутньою хронічною серцевою недостатністю / І.Г. Березняков, М.М. Лебединська // Болесни и антибиотики. – 2013. – № 1. – С. 36–48.
- Корж А.Н. Эффективность ступенчатой терапии у больных с внебольничными пневмониями с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью / А.Н. Корж, В.И. Березняков // Болесни и антибиотики. – 2013. – № 1. – С. 13–22.
- Adult outpatients with acute cough due to suspected pneumonia or influenza. CHEST Guideline and Expert Panel Report / A.T. Hill, P.M. Gold, A.A. El Solh [et al.] // Chest. – 2019. – Vol. 155. – No. 1. – P. 155–167.
- Clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxicillin in lower respiratory tract infection. A randomized controlled trial / C.C. Jr. Roa, R.B. Dantes // Fortschritte der Arzneimittelforschung. – 1995. – Vol. 45, № 3. – P. 267–72.
- Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdoisteine in chronic obstructive pulmonary disease // Expert. Rev. Resp. Med. – 2007. – Vol. 1, No. 3. – P. 307–316.
- Cazzola M. The therapeutic efficacy of erdoisteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data / M. Cazzola, I. Floriani, C.P. Page // Pulmon. Pharmacol. Ther. – 2010. – V. 23. – No. 2. – P. 135–144.
- Effect of erdoisteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study / R.W. Dal Negro, J.A. Wedzicha, M. Iversen M [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50. – P. 1700711.
- Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdoisteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine / P. Rogliani, M.G. Matera, C. Page [et al.] // Respir. Research. – 2019. – Vol. 20. – P. 104.

Статья поступила в редакцию 06.12.2019