

С.Н.Авдеев

Возможность уменьшения числа обострений у больных ХОБЛ при длительном приеме N-ацетилцистеина

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

S.N.Avdееv

Reduction of exacerbations of COPD under long-term administration of N-acetylcysteine

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности современного общества и представляет собой значительную экономическую и социальную проблему, которая пока не имеет тенденции к улучшению [1].

По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ у мужчин старше 45 лет в странах Европы составляет от 8,4 % до 13,1 % [2–4]. Практически все популяционные исследования в развитых странах показали большую распространенность и смертность при ХОБЛ среди мужчин по сравнению с женщинами [5]. В период с 1990 по 1997 г. распространенность ХОБЛ среди мужчин увеличилась на 25 % и среди женщин — на 69 % [5]. Эти сведения отражают различную динамику среди мужчин и женщин распространенности наиболее важного фактора риска ХОБЛ — табакокурения. ХОБЛ является единственной болезнью, при которой смертность по-прежнему продолжает увеличиваться [6]. Летальность от ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции, что составляет около 4 % в структуре общей летальности [1].

Обострения ХОБЛ

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [1]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [7]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания [8], к значимому снижению качества жизни больных [9] и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [7, 10]. Более того, тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОБЛ [11].

Именно поэтому предотвращение развития обострений является одной из важнейших задач ведения больных ХОБЛ [12]. К лекарственным средствам и вмешательствам с доказанным эффектом

снижения числа обострений у больных ХОБЛ относятся: вакцинация, физическая реабилитация, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие антихолинергические препараты, комбинированные препараты (иГКС плюс длительно действующие β_2 -агонисты) [13]. N-ацетилцистеин (Флуимуцил, *Zambon Group S.p.A.*, Италия) — препарат с антиоксидантными и муколитическими свойствами — также обладает способностью предотвращать развитие обострений у больных ХОБЛ [14].

Оксидативный стресс при ХОБЛ

Основным источником оксидантов (свободных радикалов) является сигаретный дым — комплексная смесь, состоящая из более 4 700 химических компонентов. В 1 вдохе сигаретного дыма содержится 1 015 свободных радикалов, а в 1 г смолы табака — 1 018 свободных радикалов. Кроме того, курение сигарет увеличивает инфлюкс и активацию нейтрофилов и макрофагов, которые являются главным источником продукции эндогенных оксидантов [15]. Оксидативный стресс, т. е. выделение в воздухоносных путях непомерно большого количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких, приводя к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей, сосудов легких [16]. Показано, что оксиданты приводят к снижению синтеза эластина и коллагена [17]. Кроме того, свободные радикалы нарушают структуру других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как гиалуран. Демполимеризация протеогликанов легких снижает вязкость экстрацеллюлярного матрикса. Изменение структуры протеинов, вызванное оксидантами, приводит к нарушению иммунного ответа, контрактивных свойств гладкой мускулатуры бронхов, функции β -адренорецепторов, стимуляции выработки бронхиального секрета, активации тучных клеток, повышению проницаемости легочных сосудов, инактивации α_1 -протеиназного ингибитора секреторного лейкопротеазного ингибитора [18]. Наконец, оксидативный стресс активирует продукцию фактора транскрипции NF- κ B, ответственного за

Таблица 1
Основные маркеры повышения оксидативного стресса у больных ХОБЛ [18]

Повышение уровней H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха
Повышение уровней 8-изопростана в конденсате выдыхаемого воздуха
Снижение антиоксидантной способности плазмы
Повышение уровней продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови
Повышение уровней выдыхаемого монооксида углерода (CO)
Высвобождение свободных радикалов из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов периферической крови
Повышение уровней изопростана F_{2t} -III в моче

повышение экспрессии генов, ответственных за синтез TNF- α , IL-8 и других провоспалительных протеинов, что приводит к усилению воспалительной реакции.

Важной частью оксидантной защиты является жидкость, покрывающая эпителий (ЖПЭ). Показано, что у курильщиков, по сравнению со здоровыми людьми, в ЖПЭ значительно снижены уровни витаминов С и Е, а острая экспозиция к табачному дыму приводит к выраженному снижению уровня глутатиона в ЖПЭ [15]. Таким образом, у больных ХОБЛ наблюдается не только повышение продукции свободных радикалов, но и истощение естественных факторов антиоксидантной защиты.

К настоящему времени накоплены достаточно обширные данные, свидетельствующие о повышении оксидативного стресса у больных ХОБЛ [19]. Основные биохимические маркеры, выявленные у пациентов ХОБЛ, представлены в табл. 1 [18].

Уровень маркеров оксидативного стресса у больных ХОБЛ значительно повышается в период обострения заболевания [20, 21].

N-ацетилцистеин: антиоксидантные и противовоспалительные свойства

N-ацетилцистеин (NAC) обладает прямыми и непрямыми антиоксидантными свойствами. Прямые свойства NAC связаны со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов [22]. Данная реакция приводит к образованию конечного продукта — дисульфида NAC. Непрямые антиоксидантные свойства NAC связаны с его ролью как предшественника глутатиона (GSH). Глутатион является трипептидом, состоящим из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. GSH является центральным фактором защиты против эндогенных токсичных агентов (продукты клеточного аэробного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных токсичных агентов (оксид азота, оксид серы, другие компоненты сигаретного дыма, поллютантов). Сульфгидрильная группа цистеина нейтрализует данные агенты.

Глутатион выявляют в плазме крови и в эпителиальных клетках дыхательных путей [23], однако наивысшая концентрация GSH достигается в ЖПЭ, где концентрации глутатиона превосходят концентра-

ции в плазме в 100 раз [24]. Синтез GSH происходит в основном в печени и в легких. NAC выступает в роли предшественника GSH, так как он довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин. В то же время назначение активного цистеина невозможно, так как L-цистеин не достигает клетки вследствие низкой кишечной абсорбции, плохой растворимости в воде и быстрого метаболизма в кишечнике [14]. Другие дериваты цистеина, в которых сульфгидрильные группы заблокированы (карбоксиметилцистеин), не являются предшественниками GSH.

NAC является одним из наиболее хорошо изученных антиоксидантных препаратов при ХОБЛ. Доказанные антиоксидантные эффекты NAC у больных ХОБЛ *in vitro* и *in vivo* представлены в табл. 2 [18].

В нескольких исследованиях было показано, что NAC приводит к уменьшению числа обострений ХОБЛ [18, 19]. Предполагается, что данный эффект является результатом способности NAC восстанавливать внутриклеточный пул GSH [19]. Кроме того, возможно, что и муколитический эффект NAC также играет определенную роль в предотвращении развития обострений [25].

В исследовании *F.J.van Overveld et al.* [26] сравнивались противовоспалительные эффекты препаратов иГКС и NAC. Двадцать больных ХОБЛ (средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) 1,69 ± 0,98 л) были включены в перекрестное исследование и получали в течение 10 нед. либо флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в сутки либо NAC 600 мг 1 раз в сутки. Терапия иГКС привела к повышению маркеров антиоксидантной активности сыворотки крови: глутатион-пероксидазы (от 51,2 ± 5,8 до 62,2 ± 8,6 ед/г Hb, $p < 0,02$) и тролокс-эквивалентной антиоксидантной емкости (от 1,44 ± 0,05 до 1,52 ± 0,06 mM, $p < 0,05$). Эффекты NAC были связа-

Таблица 2
Доказанные антиоксидантные эффекты NAC у больных ХОБЛ [18]

IN VITRO
NAC уменьшает H_2O_2 -индуцированное повреждение эпителиальных клеток
NAC уменьшает повреждение различных клеток легких от курения
NAC предотвращает инактивацию α -1 ингибитора протеиназ
NAC уменьшает TNF- α повышенную NF- κ B DNA связывающую активность
NAC уменьшает TNF- α индуцированную IL-8 генную экспрессию
IN VIVO
NAC является предшественником глутатиона и "ловушкой" свободных радикалов
NAC увеличивает концентрацию глутатиона в дыхательных путях
NAC снижает O_2 -продукцию нейтрофилами, альвеолярными макрофагами, фибробластами
NAC снижает в БАЛ курильщиков уровни лактоферрина, эозинофильного катионного протеина, уменьшает хемотактическую активность для нейтрофилов
NAC снижает в сыворотке курильщиков уровни миелопероксидазы, эластазы

ны с прямой противовоспалительной активностью: снижением эозинофильного катионного протеина в мокроте (от 318 ± 73 до 163 ± 30 нг/мл, $p < 0,01$) и IL-8 в мокроте (от 429 ± 80 до 347 ± 70 нг/мл, $p < 0,05$). В другом исследовании *F.J. van Overveld et al.* [27] было показано, что терапия НАС 600 мг/с в течение 10 мес. приводит к уменьшению хемоаттрактивных свойств индуцированной мокроты у больных ХОБЛ. Так как главными хемоаттрактантами для нейтрофилов в мокроте являются IL-8 и LTB-4, можно предположить, что концентрация именно этих цитокинов снизилась под влиянием терапии НАС. В исследовании *A.Bhowmik et al.* [28] было показано, что частота обострений у больных ХОБЛ напрямую зависит от уровней цитокинов IL-6 и IL-8 в мокроте. Таким образом, способность НАС предотвращать развитие обострений может быть следствием их противовоспалительного эффекта. В свою очередь, противовоспалительные эффекты НАС могут быть опосредованы через их влияние на оксидативный стресс [19].

Эффективность и безопасность НАС у больных ХОБЛ в клинических исследованиях

В нескольких достаточно продолжительных исследованиях было показано, что прием НАС позволяет улучшить клинические симптомы у больных ХОБЛ. В исследовании *A.V. Tattersall et al.* [29], включавшем 1 392 больных, прием НАС в дозе 600 мг/с в течение 2 мес. приводил к снижению вязкости мокроты у 80 % больных, улучшению внешнего вида мокроты — у 59 %, облегчению откашливания — у 74 % и уменьшению тяжести кашля — у 71 % больных. Положительное влияние НАС на основные симптомы ХОБЛ — кашель и одышку — было также продемонстрировано в других рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (табл. 3) [30, 31]. По данным метаанализа *C.Stey et al.* [32] длительная терапия НАС приводила к значительному улучшению клинической картины у 26 из 100 больных, получавших данную терапию (число больных, которых необходимо пролечить для получения данного эффекта (*number needed to treat* — NNT) = 3,8).

Прием НАС обычно не сопровождается улучшением функциональных легочных показателей [33–39] (табл. 3). Однако в некоторых исследованиях во время приема НАС был замечен небольшой, но статистически значимый прирост ОФВ₁ [30, 31] и максимального экспираторного потока на уровне 50 % от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; табл. 3) [31]. В исследовании BRONCUS были впервые получены данные о способности НАС уменьшать легочную гиперинфляцию у больных ХОБЛ [34]. Терапия НАС в дозе 600 мг/с в течение 3 лет приводила к снижению функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких на 374 мл, в то время как на фоне плацебо данный параметр увеличился на 8 мл ($p = 0,008$) [34]. У больных ХОБЛ с III стадией по GOLD различия по показателю ФОЕ оказались еще более впечатляющими: в группе терапии НАС данный параметр снизился на 509 мл, а в группе вырос на 254 мл ($p = 0,010$).

Данные об улучшении качества жизни больных ХОБЛ на фоне приема НАС были получены в мультицентровом двойном слепом РКИ *N.C.Hansen et al.* [38], в котором в течение 26 нед. проводилось наблюдение за 59 больными ХОБЛ, принимавшими НАС в дозе 600 мг 2 раза в сутки и за 70 больными ХОБЛ, принимавшими плацебо. Одним из результатов данной работы оказалось значительное улучшение у больных группы НАС качества жизни по данным опросника GHQ (*General Health Questionnaire*) и 5 визуальных аналоговых шкал (общение с друзьями, семьей, свободное время и т. д.). В исследовании BRONCUS наибольшее улучшение качества жизни на фоне приема НАС было выявлено у подгруппы больных, не принимавших ИГКС: снижение числа баллов по шкале SGRQ на 11,23 баллов и на 7,02 баллов в группах НАС и плацебо соответственно (уменьшение баллов по шкале SGRQ означает улучшение качества жизни) [34].

S.M.Gerrits et al. [40], используя базу данных PHARMO, охватывающую более 450 тыс. человек из 8 городов Нидерландов, проанализировали влияние терапии НАС на число повторных госпитализаций больных ХОБЛ. Авторы включили в свой анализ

Таблица 3
Эффекты НАС у больных ХОБЛ, показанные в клинических исследованиях

Исследование	Доза в сутки	Число больных	Длительность	ОФВ ₁	КЖ	Одышка	Обострения	Госпитализации	Побочные эффекты
<i>Botan, 1983</i>	400	259	6 мес.	–	–	–	↓	↓	нет
<i>Aylward, 1980</i>	600	248	2 мес.	↑	–	↓	–	–	23 %
<i>Decramer, 2004</i>	600	523	3 года	NS	NS	–	↓*	–	нет
<i>Pela, 1999</i>	600	169	6 мес.	↑	↓ кашель	–	↓	↓	NS
<i>Rasmussen, 1988</i>	600	116	6 мес.	–	–	–	↑ (NS)	↓	нет
<i>Parr, 1987</i>	600	526	6 мес.	–	–	–	NS	↓	нет
<i>Jackson, 1984</i>	600	121	3 мес.	–	–	–	–	–	нет
<i>Hansen, 1994</i>	1200	153	22 нед.	NS	↑	–	↑ (NS)	–	нет
<i>Koechlin, 2004</i>	1800	9	4 дня	–	–	–	–	–	нет

Примечание: NS — изменения не отличаются от плацебо, КЖ — качество жизни, * — группа без ИГКС.

1 219 больных ХОБЛ старше 55 лет, которые были госпитализированы в период 1986–1998 гг., и после выписки получали различные дозы НАС. Среди больных, повторно госпитализированных в течение около 1 года, НАС получали 31,2 % пациентов, а среди больных, не нуждавшихся в госпитализации, — 40,5 % (относительный риск (ОР) 0,67 [95 % ДИ 0,53–0,85]), т. е. терапия НАС снизила число госпитализаций более чем на 30 %.

Практически во всех проведенных исследованиях было показано, что НАС в средних дозах около 600 мг/с *per os* не сопровождается развитием побочных эффектов и хорошо переносится больными, число побочных эффектов обычно сравнимо с плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме НАС являются диспепсические явления, изжога, диарея [30]. В метаанализе *C.Stey et al.* [32] число неблагоприятных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта при терапии НАС составляло 10,2 %, а при терапии плацебо — 10,9 %, число больных, выбывших из исследований в связи с побочными эффектами, составляло 6,5 % при приеме НАС и 7,1 % — при приеме плацебо.

Что касается безопасности более высоких доз НАС, то есть данные о хорошей переносимости длительной терапии (в течение 12 мес.) НАС в дозе 1 800 мг/с больными с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) [41]. У больных ХОБЛ прием НАС в дозе 1 200 мг/с в течение 22 нед. также не сопровождался какими-либо нежелательными реакциями [38]. В исследовании *C.Koehlin et al.* [39] больные ХОБЛ в течение 4 дней принимали НАС в дозе 1 800 мг/с, и при этом не было отмечено никаких побочных реакций. В литературе есть данные о переносимости очень высоких доз НАС: 150 мг/кг веса *per os* (!) [42]. Такие дозы назначались здоровым добровольцам при тестировании толерантности к физическим нагрузкам, у ряда добровольцев были отмечены легкие побочные реакции после приема НАС в виде эритемы, потливости, диспепсических явлений. Длительность всех побочных реакций была небольшой — около 1 часа после приема препарата (продолжительность диспепсических явлений — до 4 часов) [42].

Влияние НАС на число обострений ХОБЛ: данные метаанализов и исследования BRONCHUS

Снижение числа обострений ХОБЛ на фоне длительной терапии НАС показано в, как минимум, 12 РКИ, включавших более 2 000 больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ. Данные исследования были проанализированы в 3 независимых метаанализах [32, 43, 44].

В метаанализ *C.Stey et al.* [32] были включены 11 исследований ($n = 2\,011$ больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ), опубликованных в 1976–1994 гг., больные в данных исследованиях получали НАС в дозе 400–600 мг/с в течение 12–24 нед. В 9 из выбранных исследований было показано, что 351 из 723

(48,5 %) больных, получавших НАС, не имели обострений в период наблюдения по сравнению с 229 из 733 (31,2 %) больных, получавших плацебо (относительная польза 1,56 [95 % ДИ 1,37–1,77], NNT = 5,8 [95 % ДИ 4,5–8,1] больных).

В метаанализе *E.M.Grandjean et al.* [43] были проанализированы 9 РКИ (1 408 больных), в которых проводилось наблюдение за больными с хроническим бронхитом и ХОБЛ, принимавшими НАС в дозах 400–1200 мг/с или плацебо в течение 3–6 мес. Выводами метаанализа явилось заключение о положительном эффекте НАС по сравнению с плацебо: среднее различие между группами больных по влиянию на число обострений составило — 0,32 [95 % ДИ –0,50–0,18], т. е. снижение числа обострений на 23 % на фоне приема НАС по сравнению с плацебо.

Задачей метаанализа *P.Poole* и *P.Black* была оценка влияния муколитической терапии на число обострений, в данную работу были включены 23 РКИ, проведенных в 1976–1999 гг. (4 143 больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ), из них 12 РКИ сравнивали эффекты НАС и плацебо [44]. Настоящее исследование подтвердило выводы 2 предыдущих метаанализов: на фоне активной терапии НАС общее число обострений значительно уменьшилось (среднее взвешенное различие — 0,07 в месяц [95 % ДИ 0,08–0,05], $p < 0,0001$). Принимая во внимание, что среднее число обострений в группах контроля составляло 2,7 в год, общее снижение обострений на фоне терапии НАС — 29 %, NNT = 6 больных.

Наиболее длительным на сегодня является недавно опубликованное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BRONCUS (*The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study*), в котором изучалась эффективность терапии НАС у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения в течение 3 лет [34, 45]. В данное исследование были включены 523 больных ХОБЛ (средний возраст 62 ± 8 лет, средний ОФВ₁ $1,65 \pm 0,38$ л, общая доля больных ХОБЛ с III стадией по GOLD — 24–25 %), из них 256 больных принимали НАС 600 мг/с, а 267 больных — плацебо, при этом всем пациентам разрешали продолжать терапию, начатую до рандомизации (около 70 % больных принимали иГКС).

Число обострений на 1 больного за год не отличалось среди больных, принимавших НАС или плацебо ($1,25 \pm 1,35$ vs $1,31 \pm 1,39$; относительный риск (ОР) 0,99 [95 % ДИ 0,89–1,10], $p = 0,85$). Однако среди больных, не принимавших иГКС ($n = 155$), риск развития обострений был значительно ниже, чем у больных на фоне приема НАС, по сравнению с больными группы плацебо ($0,96 \pm 1,36$ vs $1,29 \pm 1,46$; ОР 0,79 [95 % ДИ 0,631–0,989], $p = 0,040$). Таким образом, НАС приводил к уменьшению частоты развития обострений на 21 % у больных ХОБЛ, не получавших иГКС (табл. 4). Взаимодействие между НАС и иГКС было статистически значимым ($p = 0,024$).

Влияние длительной терапии НАС на обострения ХОБЛ (исследование BRONCHUS [34])

	n	Число обострений (НАС)	Число обострений (плацебо)	Отношение риска [95 % ДИ]	p
Все больные	506	693	568	0,990 [0,889–1,101]	0,847
Принимавшие иГКС	361	563	471	1,059 [0,937–1,197]	0,359
Не принимавшие иГКС	155	130	187	0,790 [0,631–0,989]	0,040

Ежегодное снижение показателей ОФВ₁ оказалось сходным в группах НАС и плацебо (56 ± 6 и 47 ± 6 мл/год соответственно). Динамика показателя ЖЕЛ также не отличалась между группами: снижение на 60 ± 12 мл/год в каждой группе больных. При отдельном анализе пациентов с III стадией по GOLD, оказалось, что различия по показателю ОФВ₁ между сравниваемыми группами составили 94 мл на протяжении периода исследования ($p = 0,036$), а по показателю ЖЕЛ — 187 мл ($p = 0,024$).

Влияние НАС на число обострений ХОБЛ: данные метаанализа E.R.Sutherland et al. [46]

В метаанализ E.R.Sutherland et al. [46] были включены РКИ, в которых проводилось сравнение эффектов НАС и стандартной терапией у больных ХОБЛ, длительность исследований составляла не менее 3 мес. Целью метаанализа являлась проверка гипотезы о потенциале НАС снижать число обострений у больных ХОБЛ. Кроме того, перед данным метаанализом была поставлена задача проанализировать эффективность терапии НАС в зависимости от приема больными ХОБЛ других препаратов (в первую очередь, иГКС) и от статуса курения пациентов.

В итоге из 39 исследований было отобрано 8 РКИ, удовлетворявших всем предъявляемым требованиям, в которых, в совокупности, приняли участие 2 214 больных ХОБЛ [31, 33–35, 38, 47–49]. В табл. 5 представлена характеристика больных ХОБЛ, включенных в метаанализ. В целом, большинство больных имели возраст от 51 до 70 лет, ОФВ₁ от 29 до 81 %_{допж.}, общая доля курильщиков составляла от 23 до 95 %. Длительность исследований варьировала от 5 мес. до 3 лет, дозы НАС, которые принимали больные ХОБЛ, — от 400 до 1 200 мг/с (табл. 5). В большинстве РКИ, включенных в метаанализ, критерии обострения ХОБЛ включали усиление кашля и по-

вышение "гнойности" мокроты, что в полной мере соответствует современному определению обострения ХОБЛ [12].

Совокупный анализ показал, что прием НАС приводит к снижению числа обострений ХОБЛ, в среднем, на 50 %. Отношения шансов (ОШ) возникновения обострений на фоне терапии НАС представлены в табл. 6. Суммарный эффект НАС, по данным метаанализа, составил: ОШ для возникновения ≥ 1 обострения в течение 6 мес. 0,49 [95 % ДИ 0,32–0,74], $p = 0,001$ (см. рисунок). Минимальный эффект НАС на обострения был выявлен в исследовании BRONCHUS (ОШ 0,99) [34], максимальный — в исследовании Multicenter Study Group (ОШ 0,28) [49].

Всего из 1 820 больных ХОБЛ, завершивших исследование, 900 пациентов принимали НАС и 920 — плацебо. У больных группы НАС 509 (57 %) пациентов перенесли ≥ 1 обострения, и у 391 (43 %) пациентов не было обострений. У больных группы плацебо 657 (71 %) пациентов имели ≥ 1 обострения, и у 263 (29 %) не было отмечено обострений во время всего периода исследования. Таким образом, абсолютное снижение риска обострений при терапии НАС составило 0,14 (от 0,71 до 0,57), а NNT для предупреждения 1 обострения — 7.

В метаанализе не была установлена взаимосвязь между исходной функцией внешнего дыхания и эффективностью НАС — корреляция между ОФВ₁ и эффектами НАС была незначительной и статистически недостоверной ($r = 0,38$, $p = 0,6$). Влияние фактора курения на эффективность НАС также была изучена в данной работе. С учетом того, что в 3 исследованиях, в которых более 50 % больных ХОБЛ были активными курильщиками, был показан протективный эффект НАС на развитие обострений (ОШ 0,36 [95 % ДИ 0,24–0,55], $p < 0,001$) [33, 38, 49],

Таблица 5

Характеристика исследований, включенных в метаанализ [46]

Исследование	Число больных		Средний ОФВ ₁		Курильщики		Доза в сутки	Длительность
	Плацебо	НАС	Плацебо	НАС	Плацебо	НАС		
Boman et al.	132	127	80 %	81 %	83 %	80 %	200 мг × 2	6 мес.
BTS	96	85	31 %	29 %	26 %	28 %	200 мг × 3	5 мес.
Decramer	267	256	57 %	57 %	41 %	51 %	600 мг × 1	3 года
Grassi et al.	40	40	–	–	–	–	300 мг × 2	6 мес.
Hansen et al.	78	75	2,3 L	2,3 L	90 %	95 %	600 мг × 2	5,5 мес.
Multicenter Study Group	373	371	2,2 L	2,2 L	61 %	68 %	200 мг × 2	6 мес.
Pela et al.	84	85	59 %	57 %	23 %	34 %	600 мг × 1	6 мес.
Rasmussen et al.	57	59	–	–	–	–	300 мг × 2	6 мес.

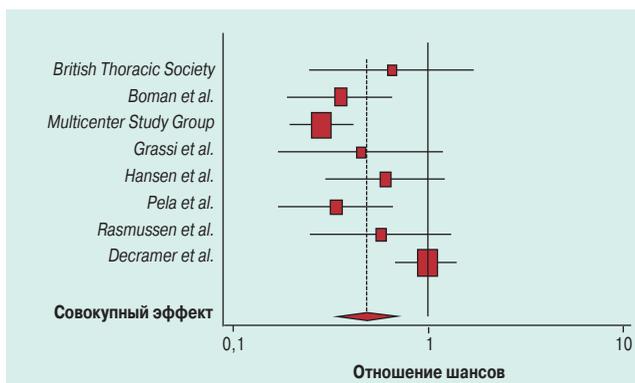


Рисунок. Суммарный эффект NAC на отношение шансов развития обострений у больных ХОБЛ [46]

можно сделать выводы, что продолжающееся курение не влияет на способность NAC предотвращать возникновение обострений ХОБЛ.

За исключением исследования BRONCHUS [34] и исследования *R. Pela et al.* [31], все анализируемые исследования были проведены до начала широкого использования иГКС у больных ХОБЛ. Для выяснения влияния иГКС на эффекты NAC был проведен дополнительный анализ, для которого из общей когорты больных были исключены больные из исследования *R. Pela et al.* [31] и больные из исследования BRONCHUS, принимавшие иГКС (около 70 % больных). Данный анализ показал, что среди больных, не принимающих иГКС, NAC приводит к более значимому снижению числа обострений (ОШ 0,42 [95 % 0,32–,54, $p < 0,0001$]), чем было выявлено при анализе всех больных. Таким образом, можно сделать вывод, что совместный прием иГКС уменьшает протективный эффект NAC на развитие обострений ХОБЛ.

Таблица 6
Влияние NAC на обострения ХОБЛ в исследованиях, включенных в метаанализ [46]

Исследование	Исходы	Больные		Отношение шансов [95% ДИ]
		Плацебо	NAC	
<i>Boman et al.</i>	нет обострений	20	39	0,36 [0,19–0,66]
	≥ 1 обострения	85	59	
BTS	нет обострений	8	11	0,65 [0,25–1,73]
	≥ 1 обострения	68	61	
<i>Decramer</i>	нет обострений	92	89	0,99 [0,69–1,42]
	≥ 1 обострения	175	167	
<i>Grassi et al.</i>	нет обострений	11	18	0,45 [0,17–1,20]
	≥ 1 обострения	23	17	
<i>Hansen et al.</i>	нет обострений	34	36	0,60 [0,30–1,22]
	≥ 1 обострения	36	23	
Multicenter Study Group	нет обострений	58	134	0,28 [0,20–0,41]
	≥ 1 обострения	183	120	
<i>Pela et al.</i>	нет обострений	17	37	0,34 [0,17–0,66]
	≥ 1 обострения	63	46	
<i>Rasmussen et al.</i>	нет обострений	23	28	0,57 [0,25–1,35]
	≥ 1 обострения	23	16	

Перспективы использования NAC у больных ХОБЛ

Длительный прием NAC приводит к снижению числа обострений ХОБЛ. Лишь в одном из последних исследований данный эффект не был показан (BRONCHUS) [34], однако такая "неэффективность" NAC объясняется конкурентным приемом иГКС, который в свою очередь, приводит к уменьшению числа обострений [50]. Механизмы действия, благодаря которым NAC и иГКС приводят к уменьшению обострений, могут существенно различаться [26]. Необходимо подчеркнуть, что современные руководства рекомендуют использование иГКС больным ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ₁ < 50 %) при наличии частых обострений (более 2 раз в год) [1]. NAC должен назначаться больным на более ранних этапах ХОБЛ, а также больным тяжелым ХОБЛ, которым по разным причинам терапия иГКС не показана.

Существует еще один аспект, влияющий на эффективность NAC — зависимость эффекта от дозы препарата (дозозависимый эффект). В исследовании *C.M. Gerrits et al.* [40] снижение числа госпитализаций больных ХОБЛ в стационар было отмечено только у больных, получавших NAC в дозах более 400 мг в сутки, и данный эффект увеличивался с повышением дозы NAC.

M. Kasielski и *D. Nowak* [51] в двойном слепом рандомизированном РКИ изучали влияние длительной терапии NAC на маркеры оксидативного стресса у больных ХОБЛ. В исследование были включены 44 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ ~ 60–70 %), из них 22 пациента в течение 1 года получали NAC в дозе 600 мг/с, а 22 пациента — плацебо. В первые 6 мес. терапии NAC маркеры оксидативного стресса (H₂O₂) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) практически не менялись, однако только через 9 мес. терапии наблюдалось снижение H₂O₂ в КВВ в 2,3 раза, а через 12 мес. — в 2,6 раз. В другом исследовании терапия 55 больных ХОБЛ (средний ОФВ₁ ~ 60 %) более высокими дозами NAC — 1 200 мг/с — привела к снижению H₂O₂ в КВВ уже через 15 дней терапии [52], что свидетельствует в пользу дозозависимого влияния NAC на маркеры оксидативного стресса.

Экспериментальные исследования подтверждают, что общепринятая доза NAC 600 мг/с *per os* может быть недостаточна для подавления оксидативного стресса. Так, повышение уровня глутатиона в сыворотке крови у больных ХОБЛ было отмечено после приема NAC в дозе 1 800 мг/с в течение 5 дней, в то время как такой эффект не наблюдался у здоровых добровольцев при приеме NAC в дозе 600 мг/с [53, 54].

A. Meyer et al. [55] изучали эффективность NAC в дозах 600, 1 800 и 4 800 мг у восьми больных ИЛФ. NAC в дозе 1 800 мг приводил к значительному повышению глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ; почти в 2 раза) и в ЖПЭ (в 2,5 раза), в то же время, увеличение дозы NAC до 4 800 мг

ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ФЛУИМУЦИЛ® (FLUIMUCIL®)

Регистрационный номер: П № 012975/01.

Торговое название: Флуимуцил®.

Международное непатентованное название: ацетилцистеин.

Химическое название: (R)-2-ацетиамидо-3-меркаптопропионовая кислота.

Лекарственная форма: таблетки шипучие 600 мг для приготовления раствора для внутреннего применения.

Состав: одна таблетка содержит активного вещества ацетилцистеина 600 мг; вспомогательные вещества — лимонная кислота, натрия бикарбонат, аспартам, лимонный аромат.

Описание лекарственной формы: белые круглой формы таблетки лимонного, слегка серного запаха. Раствор препарата, полученный в результате восстановления таблеток в воде, должен быть слегка опалесцирующим, с характерным запахом и вкусом лимонного ароматизатора.

Фармакотерапевтическая группа: муколитическое средство. Код АТХ: R05CB01.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика: ацетилцистеин оказывает разжижающее мокроту действие. Наличие в структуре ацетилцистеина сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеидов и к уменьшению вязкости слизи. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты. Ацетилцистеин оказывает антиоксидантное действие, обусловленное наличием нуклеофильной тиоловой SH-группы, которая легко отдает водород, нейтрализуя окислительные радикалы. При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом. Защитный механизм ацетилцистеина основан на способности его реактивных сульфгидрильных групп связывать химические радикалы. Ацетилцистеин легко проникает внутрь клетки, деацетируется до L-цистеина, из которого синтезируется внутриклеточный глутатион. Глутатион — высокореактивный трипептид, мощный антиоксидант, цитопротектор, улавливающий эндогенные и экзогенные свободные радикалы и токсины. Ацетилцистеин предупреждает истощение и способствует повышению синтеза внутриклеточного глутатиона, участвующего в окислительно-восстановительных процессах клеток, таким образом способствуя детоксикации вредных веществ. Этим объясняется действие ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом.

Фармакокинетика: Флуимуцил® хорошо абсорбируется при пероральном приеме. Он немедленно деацетируется до цистеина в печени. В крови наблюдается подвижное равновесие свободного и связанного с белками плазмы ацетилцистеина и его метаболитов (цистеина, цистина, диацетилцистеина). Из-за высокого эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность ацетилцистеина составляет около 10 %. Ацетилцистеин проникает в межклеточное пространство, преимущественно распределяется в печени, почках, легких, бронхиальном секрете. После перорального приема 600 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1 ч и составляет 15 ммоль/л. Период полувыведения из плазмы равен 2 ч. Ацетилцистеин и его метаболиты выводятся в основном почками.

Показания к применению: заболевания органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты повышенной вязкости, — острый и хронический бронхит, трахеит, бронхиолит, пневмония, бронхоэктазия, ателектазы вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой, муковисцидоз, бронхиальная астма. Удаление вязкого секрета из дыхательных путей при посттравматических и послеоперационных состояниях. Облегчение отхождения слизи при синусите.

Противопоказания: повышенная чувствительность к ацетилцистеину, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, дети до 18 лет.

Применение при беременности и лактации. При беременности и лактации применение ацетилцистеина возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

С осторожностью: легочное кровотечение, кровохарканье; заболевания печени, почек, нарушение функции надпочечников; бронхиальная астма и обструктивный бронхит; фенилкетонурия.

Способ применения и дозы. Шипучую таблетку растворяют в 1/3 стакана воды и принимают 1 раз в день. Продолжительность курса лечения следует оценивать индивидуально. При острых заболеваниях продолжительность курса составляет от 5 до 10 дней и до нескольких месяцев при лечении хронических заболеваний (по рекомендации врача). При растворении ацетилцистеина необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлическими и резиновыми поверхностями.

Побочное действие. В редких случаях возможны тошнота, изжога, рвота, диарея, кожная сыпь, зуд, крапивница, носовые кровотечения, шум в ушах. При приеме ацетилцистеина описаны случаи развития бронхоспазма, коллапса, стоматита, снижения агрегации тромбоцитов.

Передозировка. Ацетилцистеин при приеме в дозе 500 мг/кг/день не вызывает признаков и симптомов передозировки.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Сочетанное применение ацетилцистеина с противокашлевыми средствами может усилить застой мокроты из-за подавления кашлевого рефлекса. При одновременном применении с такими антибиотиками, как тетрациклины (исключая доксициклин), ампициллин, амфотерицин В, возможно их взаимодействие с тиоловой группой ацетилцистеина, что ведет к снижению активности обоих препаратов. Поэтому интервал между приемами этих препаратов должен составлять не менее 2 ч. Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего и дезагрегантного действия последнего. Ацетилцистеин устраняет токсические эффекты парацетамола.

Особые указания. Больным с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом ацетилцистеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

Присутствие легкого серного запаха является характерным запахом действующего вещества.

Форма выпуска: по 2 или 10 таблеток в стрипе из А1-фольги; по 1 или 2 стрипа с 10 таблетками или по 5 или 10 стрипов с 2 таблетками вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения: при температуре не выше 25 °С.

Срок годности: 3 года. Не использовать после даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Предприятие-производитель: Замбон Свитцерланд Лтд., 6814 Кадемпино, Швейцария.

Адрес представительства в России: 119002, г. Москва, Глазовский пер., д. 7. Тел.: (495) 933-38-30. Факс: (495)933-38-31.

не приводило к дальнейшему увеличению глутатиона. О безопасности и эффективности длительной терапии высокими дозами НАС свидетельствуют положительные данные, полученные при использовании НАС в дозе 1 800 мг/с в течение 1 года у больных ИЛФ [41].

Все эти данные свидетельствуют о том, что использование более высоких доз НАС (1 200–1 800 мг/с) может быть более эффективным, чем стандартные дозы (400–600 мг/с). Однако исследования, посвященные эффективности длительного приема (1 год и более) высоких доз НАС у больных ХОБЛ, пока не проводились.

К перспективным направлениям в терапии НАС можно отнести изменение пути доставки препарата и создание препаратов НАС с улучшенной биодоступностью. Ингаляционные формы НАС применялись у больных с муковисцидозом и ИЛФ [56, 57], препараты продемонстрировали высокую эффективность и хорошо переносились больными.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2005. www.goldcopd.org/
- Pena V.S., Miravittles M., Gabriel R. et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
- Tzanakis N., Anagnostopoulou U., Filaditaki V. et al. COPD group of the Hellenic Thoracic Society: prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125: 892–900.
- de Marco R., Accordini S., Cerveri I. et al. European Community Respiratory Health Survey Study Group. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59: 120–125.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
- National Lung Health Education Program (NLHEP). Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases. *Chest* 1998; 113: 123S–163S.
- Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5: 343–349.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847–852.
- Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 151: 1418–1422.
- Miravittles M., Murio C., Guerrero T. et al. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
- Senoff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. A. M. A.* 1995; 274: 1852–1857.
- Celli B.R., MacNee W. and committee members of ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Scott S., Walker P., Calverley P.M.A. COPD exacerbations: Prevention. *Thorax* 2006; 61: 440–7.
- Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Zambon Group S.P.A.; 2004. 1–49.
- Morrison D., Rahman I., Lannan S., MacNee W. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air-spaces of smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 473–479.
- MacNee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: S58–S65.
- Cantin A., Crystal R.G. Oxidants, antioxidants and the pathogenesis of emphysema. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 139 (suppl.): 7–17.
- Dekhuijzen P.N.R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 629–636.
- Sadowska A.M., Verbraecken J., Darquennes K., De Backer W.A. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Inter. J. COPD* 2006; 1: 1–10.
- Dekhuijzen P.N.R., Aben K.K.H., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 813–816.
- Biernacki W.A., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003; 58: 294–298.
- Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 1999.
- van der Vliet A., O'Neill C.A., Cross C.E. et al. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: L289–296.
- Verstraeten J.M. Mucolytic treatment in chronic obstructive pulmonary disease. Double-blind comparative clinical trial with N-acetylcysteine, bromhexine and placebo. *Acta Tuberc. Pneumol. Belg.* 1979; 70: 71–80.
- van Overveld F.J., Demkow U., Gorecka D. et al. New developments in the treatment of COPD: comparing the effects of inhaled corticosteroids and N-acetylcysteine. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 56 (suppl. 4): 135–142.
- van Overveld F.J., Vermeire P.A., De Backer W.A. Induced sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) contains adhesion-promoting, therapy-sensitive factors. *Inflamm. Res.* 2000; 49: 8–13.
- Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J. et al. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–20.
- Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. *J. Int. Med. Res.* 1983; 11: 279–284.

30. *Aylward M., Maddock J., Dewland P.* Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo control. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (suppl.): 81–9.
31. *Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S. et al.* N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999; 66: 495–500.
32. *Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
33. *Boman G., Backer U., Larsson S. et al.* Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 405–415.
34. *Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
35. *Rasmussen J.B., Glennow C.* Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 351–355.
36. *Parr G.D., Huitson A.* Oral Fabrol (oral N-acetyl-cysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest* 1987; 81: 341–8.
37. *Jackson I.M., Barnes J., Cooksey P.* Efficacy and tolerability of oral acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis: a double-blind placebo controlled study. *J. Int. Med. Res.* 1984; 12: 198–206
38. *Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al.* Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir. Med.* 1994; 88: 531–535.
39. *Koechlin C., Couillard A., Simar D. et al.* Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1022–1027.
40. *Gerrits C.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.W.J.* N-acetylcystine reduce risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
41. *Demedts M., Behr J., Buhl R. et al.* High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
42. *Matuszczak Y., Farid M., Jones J. et al.* Effects of N-acetylcysteine on glutathione oxidation and fatigue during hand-grip exercise. *Muscle Nerve* 2005; 32: 633–638.
43. *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: 209–221.
44. *Poole P.J., Black P.N.* Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *B.M.J.* 2001; 322: 1271–1274.
45. *Decramer M., Dekhuijzen P.N.R., Troosters T. et al.* and the BRONCUS-trial Committee. The Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 329–336.
46. *Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P.* N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of COPD* 2006; 3: 195–202.
47. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985; 40: 832–835.
48. *Grassi C., Morandini G.C.* A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976; 09: 393–396.
49. *Multicenter Study Group.* Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. a double-blind controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (suppl.): 93–108.
50. *Alsaedi A., Sin D.D., McAlister F.A.* The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am. J. Med.* 2002; 113: 59–65.
51. *Kasielski M., Nowak D.* Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2001; 95: 448–456.
52. *De Benedetto F., Aceto A., Formisano S. et al.* Long-term treatment with N-acetylcysteine (NAC) decreases hydrogen peroxide level in exhaled air of patients with moderate COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: A725.
53. *Bridgeman M.M., Marsden M., Selby C. et al.* Effect of N-acetyl cysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue. *Thorax* 1994; 49: 670–675
54. *MacNee W., Bridgeman M.M., Marsden M. et al.* The effects of N-acetylcysteine and glutathione on smoke-induced changes in lung phagocytes and epithelial cells. *Am. J. Med.* 1991; 91: 60S–66S.
55. *Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H.* Intravenous Nacetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1055–1060.
56. *App E.M., Baran D., Dab I. et al.* Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 294–302.
57. *Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K. et al.* A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449–55.

Поступила 30.01.07
© Авдеев С.Н., 2007

УДК 616.24-036.12-085.27