

С.Ю. Чикина

Флуимуцил и современная клиническая практика

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава

S. Yu. Chikina

Fluimucil and recent clinical practice

Предисловие

Обзор формально посвящен одному из наиболее "старых" лекарственных средств — ацетилцистеину. Действительно, его клиническое применение охватывает более чем 30-летний период, в котором можно выделить несколько этапов в изучении механизмов его фармакологической активности. Особое внимание к нему было проявлено в связи с поиском антидотов при радиационном воздействии. Ацетилцистеин вошел в список жизненно необходимых лекарственных средств при радиационном поражении человека. Одним из важных этапов в исследовании его механизмов стало применение в области респираторной медицины. Так, исходно ацетилцистеин был предложен как секретолитик, регулирующий образование муцина и стимулирующий его транспорт по дыхательным путям. В последующем была открыта его способность снижать повреждение клеточных структур свободными радикалами. Дисбаланс в системе окислители—антиоксиданты играет ведущую патогенетическую роль при таких заболеваниях, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), респираторный дистресс-синдром и некоторых других. Необходимо подчеркнуть, что ацетилцистеин с успехом применяется при инфекционных заболеваниях как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей. Значительный прогресс был достигнут и при таких прогностически неблагоприятных заболеваниях, какими является разнообразная группа интерстициальных заболеваний легких.

Современный этап клинического применения охватил такие области как кардиология, диабетология, химиотерапия, трансплантация органов и тканей, токсикология и некоторые другие.

Читатель найдет в обзоре С.Ю.Чикиной новую информацию, которая позволит прийти к выводу о том, что ацетилцистеин, начиная с 70-х гг. прошлого столетия, всегда остается современным лекарственным средством.

Академик РАМН профессор А.Г.Чучалин

Н-ацетилцистеин (НАС) известен в клинической практике с 70-х гг. прошлого столетия. Первоначально препарат использовался как муколитик в лечении патологии органов дыхания [1–3]. Позже стало известно, что препарат может использоваться как антидот при остром отравлении ацетаминофеном (парацетамол) [4, 5]. Наконец, в последнее десятилетие были выявлены антиоксидантные свойства Н-ацетилцистеина, что послужило началом новой эры в применении этого препарата и значительно расширило спектр показаний к его использованию не только в пульмонологии (при хронической обструктивной болезни легких, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), респираторных вирусных инфекциях), но и в других областях медицины. Широкое использование препарата продиктовано его химической структурой, обуславливающей его многогранные химические свойства. Антиоксидантная активность Н-ацетилцистеина связана, во-первых, с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов [6–8, 11]. Во-вторых, являясь предшественником глутатиона, он обладает и непосредственными антиоксидантными свойствами, усиливая активность глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе окислители—антиоксиданты, и, возможно,

ускоряет процесс репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [12, 13]. В экспериментах на животных получены данные о способности Н-ацетилцистеина ингибировать различные гистопатологические, цитологические, метаболические процессы и молекулярные повреждения, вызванные мутагенами и / или канцерогенами [3, 8–10]. В настоящее время наиболее изученным является Флуимуцил (Н-ацетилцистеин), производимый фармакологической компанией "Zambon group" (Италия).

Цель данного обзора — проанализировать клинические эффекты Н-ацетилцистеина при различных видах патологии.

Применение Флуимуцила в респираторной медицине

Респираторные вирусные инфекции и противовирусный иммунитет

При вирусных инфекциях происходит активация фагоцитов, в результате чего повышается продукция свободных радикалов и нарушается иммунная противовирусная защита, что ведет к цитотоксическим эффектам, обуславливающим всю клиническую симптоматику острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [14, 15]. Способность НАС как антиоксиданта предупреждать заболеваемость ОРВИ

и повышать противовирусный иммунитет была изучена в многоцентровом плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании [16]. В исследовании участвовали 262 пациента без хронической респираторной патологии, 78 % из которых были старше 65 лет. NAC назначался в дозе 1 200 мг / сут. перорально в течение полугода (с октября-ноября по апрель-май). Оценивали частоту эпизодов и выраженность симптомов ОРВИ, титр противовирусных антител к вирусу гриппа в парных сыворотках и кожную гиперчувствительность к различным инфекционным антигенам. Авторы показали, что NAC не влиял на противовирусный иммунитет, но в 3 раза снижал частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшал выраженность как респираторных, так и общих симптомов (головную боль, миалгию, артралгию). Максимальная эффективность препарата наблюдалась в период наивысшей заболеваемости ОРВИ (частота эпизодов ОРВИ — от $p = 0,001$ до $p = 0,046$). В группе, получавшей препарат, заболевание протекало значительно легче (частота среднетяжелых форм — $p = 0,02$), быстрее наступало выздоровление (длительность постельного режима — от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Эти эффекты NAC авторы объясняют антиоксидантной активностью и регулирующим воздействием на продукцию и высвобождение цитокинов [17]. Препарат при назначении в указанной дозе в течение длительного времени хорошо переносился, частота побочных эффектов не отличалась достоверно от таковой в группе плацебо.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Термин "ХОБЛ" стал использоваться в мировой медицине с конца 90-х гг. прошлого века. В более ранних исследованиях фигурировал диагноз хронического бронхита, но в силу сходства клинической картины этих состояний такие работы также анализируются в разделе, посвященном воздействию на клинические проявления ХОБЛ NAC.

ХОБЛ — одна из главных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире, и число людей, страдающих этим заболеванием, растет с каждым годом [18, 19]. Основной причиной ХОБЛ признано воздействие табачного дыма на дыхательную систему. Курение вызывает тяжелый оксидативный стресс в легких как при непосредственном воздействии табачного дыма, содержащего гидроксильный радикал, пероксид водорода, окись азота и другие свободные радикалы, так и путем активации клеток, участвующих в воспалении. Кроме этого, причиной оксидативного стресса в легких могут быть неблагоприятные производственные факторы, такие как промышленная пыль (угольная, органическая и т. п.), химические газообразные вещества. Оксидативный стресс вызывает множество биологических эффектов, включая клеточное повреждение, окисление и нитрозирование белков, изменения экспрессии генов, стимуляцию секреции

слизи, дисбаланс в системе протеазы-антипротеазы за счет инактивации последних, экспрессию цитокинов, ремоделирование сосудистой стенки, усиление апоптоза [20]. Оксиданты могут выступать как медиаторы ХОБЛ: повышенные концентрации биомаркеров оксидативного стресса (перекиси водорода, 8-изопростана, продуктов ПОЛ, оксида углерода) обнаруживались в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови больных ХОБЛ [20, 21].

Влияние Флуимуцила на симптомы ХОБЛ

Широкое применение Флуимуцила при ХОБЛ связано в первую очередь с его муколитическим эффектом. При назначении препарата 1392 больным ХБ в дозе 600 мг / сут. в течение 2 мес. [22] у 80 % больных существенно снизилась вязкость мокроты, у 71 % — уменьшился кашель, у 74 % больных улучшилось откашливание. Данное исследование носило характер открытого несравнительного. В 2000 г. *C.Stey et al.* [23] опубликовали систематический обзор, подтвердивший хороший клинический эффект NAC у больных ХБ разной этиологии и степени тяжести.

В обзор вошли исследования, выполненные в 1976–1994 гг. у больных ХБ, который авторы определяли как хронический кашель с мокротой на протяжении как минимум 3 мес. в течение 2 лет подряд. Были проанализированы 11 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2 011 пациентов, большинство из которых (72–100 %) были курильщиками либо экс-курильщиками. Препарат назначался перорально в суточной дозе от 400 до 600 мг на период от 4 до 32 нед. На фоне приема NAC 61,4 % из 928 больных отмечали значимое улучшение состояния, в то время как в группе, получавшей плацебо, число таких пациентов было вдвое ниже — 34,6 %.

Влияние Флуимуцила на эндобронхиальную колонизацию бактерий

Повреждение реснитчатого эпителия и ухудшение мукоцилиарного клиренса — закономерные явления при ХБ любой этиологии, в т. ч. и у курильщиков без признаков бронхиальной обструкции [24–26]. Результатами этих процессов являются персистирующая колонизация бактерий на слизистой оболочке бронхиального дерева и инфекционно-обусловленные обострения ХБ. Как было показано в исследовании *G.C.Riise et al.* [27], у больных ХБ, как обструктивным, так и без признаков бронхиальной обструкции, после длительного, более года, приема NAC в суточной дозе 400–600 мг число пациентов с высокой степенью колонизации бронхиального дерева было достоверно выше среди тех, кто не принимал NAC ($p < 0,01$). По результатам регрессионного анализа, NAC оказался единственным независимым фактором, влияющим на интенсивность бактериальной обсемененности бронхиального де-

рева, причем эта взаимосвязь была более выражена у пациентов с бронхиальной обструкцией ($p < 0,01$). Авторы объясняют этот факт влиянием препарата на адгезию бактерий к слизистой оболочке ротоглотки, которая является резервуаром эндобронхиальной инфекции. Возможно, это один из механизмов, благодаря которому НАС уменьшает число и продолжительность обострений ХБ (см. ниже).

Влияние Флуимуцила на частоту обострений ХОБЛ

НАС при профилактическом назначении в осенне-зимний период снижает частоту обострений ХОБЛ, уменьшает тяжесть и длительность обострений. В 1988 г. этому эффекту препарата было посвящено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, в котором участвовали 9 медицинских центров Европы [28]. В исследовании 116 пациентов с ХБ получали НАС в дозе 600 мг / сут. в течение 6 мес. (с декабря по май). Отмечена тенденция к снижению длительности обострений бронхита и числа дней нетрудоспособности по этому поводу, но статистической достоверности между группами, получавшими НАС и плацебо, не получено.

В обзоре *C.Stey et al.* [23] показано, что среди получавших НАС пациентов обострения бронхита развивались на 17,3 % реже, чем в группе плацебо. *E.M.Grandjean et al.* [29] провели мета-анализ 9 проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 1 025 пациентов с ХБ, которым НАС в суточной дозе не менее 400 мг назначался перорально в течение 6 мес. в холодное время года (осень—зима) с профилактической целью. Число обострений заболевания при этом уменьшилось на 37 % по сравнению с больными, не получавшими превентивного лечения либо получавшими плацебо. Та же группа исследователей опубликовала еще один мета-анализ, посвященный превентивному эффекту НАС у больных ХБ. Он включал 8 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием в общей сложности 1 408 пациентов, которые получали НАС с профилактической целью в течение 6 мес. в дозе от 600 мг 3 раза в нед. до 400–600 мг в сут. [30]. В результате у больных, получавших НАС, число обострений бронхита было на 23 % меньше, чем в группе плацебо. У пациентов с более тяжелой бронхиальной обструкцией этот эффект был менее выражен.

P.J.Poole et al. [31] по результатам мета-анализа 23 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных с 1976 по 1999 гг., также продемонстрировали, что пероральный НАС в суточной дозе от 300 до 1 200 мг при назначении в зимний период на срок от 3 до 6 мес. значительно уменьшает число обострений ХБ ($p < 0,0001$). Обострения ХБ, возникавшие на фоне длительного превентивного

приема препарата, были менее продолжительными (короче на 0,56 дней на 1 пациента в мес., $p < 0,0001$) и требовали меньшей длительности антибактериальной терапии (на 0,53 дня на 1 пациента в мес., $p < 0,0001$).

Уменьшение частоты обострений бронхита ведет к снижению числа госпитализаций, связанных с тяжелыми и осложненными обострениями. Из 1 219 больных, чьи истории были ретроспективно проанализированы *C.M.J.M.Gerrits et al.* [32], только 31,2 % повторно госпитализированных в течение года по поводу обострений ХОБЛ получали НАС, длительность лечения составляла в среднем 4,6 мес., в то время как среди больных, не имевших повторных госпитализаций, НАС получали 40,5 % и средняя продолжительность лечения была больше в 2,5 раза (11,1 мес.). Выявлена четкая зависимость риска повторных госпитализаций от дозы препарата: риск значительно снижался при дозах выше 400 мг / сут.

В 2003 г. было закончено одно из самых крупных исследований, посвященных месту и роли НАС в лечении ХОБЛ, — многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах *BRONCUS* [33]. В исследовании участвовали 523 пациента с ХОБЛ из 50 медицинских центров, которые в течение 3 лет получали 600 мг / сут. НАС либо плацебо наряду со стандартной терапией длительно действующими β -агонистами, холинолитиками, ингаляционными стероидами. Таким образом, оценивали эффективность добавления НАС к традиционной терапии ХОБЛ. У больных ХОБЛ, не использовавших ингаляционные стероиды, НАС значительно снизил риск обострений заболевания ($p = 0,04$) и число среднетяжелых и тяжелых обострений ($p = 0,032$). В исследовании не выявлено побочных эффектов, связанных с приемом препарата.

Таким образом, многочисленные исследования, выполненные с достаточно высоким уровнем доказательности, позитивно оценивают влияние длительного приема НАС на течение ХОБЛ. Вместе с тем высказывается предположение, что использование более высоких доз препарата даст более выраженный положительный результат.

Влияние Флуимуцила на легочную функцию

В исследовании *BRONCUS* [33] пациенты, получавшие НАС и плацебо в течение 3 лет, в целом не различались по среднегодовой скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Но исследователи обратили внимание, что в группе, получавшей НАС, значительно уменьшилась функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — на 374 мл по сравнению с группой плацебо, где этот показатель увеличился на 8 мл ($p = 0,008$), а у больных тяжелой ХОБЛ (III стадия по *GOLD**), кроме этого, на 36 мл

* *GOLD* — программа “Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ” (*Global Obstructive Lung Diseases*).

в год возрастала жизненная емкость легких (VC). Регрессионный анализ подтвердил достоверное влияние приема препарата на динамику ФОЕ ($p = 0,003$). Это позволило сделать вывод, что НАС уменьшает гиперинфляцию легких у больных ХОБЛ. Этот результат является наиболее значимым, поскольку до сих пор такое свойство было описано только для бронхолитиков [34–36].

Влияние Флуимуцила на качество жизни больных ХОБЛ

Впервые влияние НАС на качество жизни больных хроническим бронхитом исследовали *N.Hansen et al.* [37]. Для мониторингирования качества жизни ("благополучия") в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах авторы использовали психиатрический опросник *General Health Questionnaire (GHQ)* и визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). Участвовавшие в исследовании 153 пациента с хроническим бронхитом легкого течения получали НАС перорально в суточной дозе 1 200 мг либо плацебо в течение 22 нед., включая зимние месяцы. Положительный эффект от лечения, оцененный в баллах, был выше в группе, получавшей НАС; этот показатель коррелировал с числом обострений заболевания и выраженностью одышки по ВАШ.

В недавно законченном исследовании *BRONCHUS* в числе других параметров также анализировали качество жизни больных ХОБЛ по респираторному опроснику Св. Георгия (*SGRQ*) и опроснику *Euroqol-5D*. Отмечено достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ по опроснику *SGRQ* у больных, получавших НАС (на 0,62 балла в год по сравнению с 0,14 балла в год в группе плацебо), хотя эти различия не достигли статистической достоверности [33].

Влияние Флуимуцила на дыхательную мускулатуру

В мышцах здоровых людей в состоянии покоя образуются свободные радикалы, концентрация которых увеличивается при сократительной активности, что способствует развитию оксидативного стресса в мышечной ткани и приводит к развитию мышечной утомляемости [38, 39].

Однократное внутривенное введение раствора НАС в дозе 150 мг / кг в плацебо-контролируемом исследовании на 10 здоровых добровольцах увеличивало силу мышечных сокращений, индуцированных низкочастотной электростимуляцией, примерно на 15 % [40]. При высокочастотной стимуляции НАС не влиял на снижение мышечной силы; также не получено различий в скорости восстановления сократительной способности мышц на фоне введения препарата. Эта работа является первой, оценивающей антиоксидантный эффект НАС при развитии утомляемости скелетных мышц у человека. Исследователи наблюдали побочные эффекты препарата: эритему кожи в месте введения, на ладонях, лице, кожный зуд, диспепсию, тошноту, металлический

вкус, сонливость, дисфорию, головокружение, кашель. Эти симптомы были дозозависимыми.

Антиоксидантное воздействие препарата на мышечную ткань и состояние оксидативных процессов в организме в целом было изучено в серии работ *I.Medved et al.* [41–43]. Авторы исследовали антиоксидантный статус плазмы крови, эритроцитов и мышечной ткани при физической нагрузке, а также изменения переносимости нагрузки на фоне внутривенного введения НАС у 8 здоровых добровольцев. Препарат вводился сначала в дозе 125 мг / кг / ч в течение 15 мин для достижения пиковой концентрации его в плазме, затем — в дозе 25 мг / кг / ч в течение 20 мин до физической нагрузки и всего периода выполнения нагрузки, которая создавалась с помощью велоэргометра. Суммарная доза препарата составляла от 3,5 до 5,1 г. Все исследования были двойными слепыми плацебо-контролируемыми перекрестными, одно из них — рандомизированным [41]. Результаты работ подтвердили, что НАС нейтрализует оксидативные сдвиги, возникающие под воздействием интенсивной физической нагрузки (повышает уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах и плазме крови, $p < 0,005$ во время нагрузки и $p < 0,05$ в течение восстановительного периода; нормализует соотношение восстановленного глутатиона к общему глутатиону, $p < 0,005$) [41], а также повышает концентрацию восстановленного глутатиона в мышечной ткани ($p < 0,05$) [43]. НАС увеличивал выносливость мышц и, соответственно, период времени до наступления усталости мышц ($p < 0,05$), причем этот эффект напрямую зависел от максимального потребления кислорода на фоне нагрузки и был лучше выражен у более тренированных лиц [43]. Протективное влияние препарата на мышечную ткань авторы объясняли возможным ослаблением ингибирующего воздействия активных форм кислорода на Na^+/K^+ -АТФ-азу миоцитов. Переносимость НАС была удовлетворительной, у 1 пациента возникла тошнота, которая исчезла без дополнительных вмешательств после прекращения инфузии препарата.

Аналогичное влияние НАС оказывает и на дыхательную мускулатуру: в перекрестном слепом плацебо-контролируемом исследовании *J.M.Travalline et al.* [44] у 4 здоровых добровольцев однократное внутривенное введение НАС в дозе 150 мг / кг увеличивало выносливость диафрагмы примерно на 50 % по сравнению с плацебо. Мышечную силу диафрагмальной мышцы оценивали, измеряя трансдиафрагмальное давление, затем создавали дыхательную нагрузку и нагрузку путем электрической стимуляции диафрагмального нерва. Препарат препятствовал резкому падению сократительной способности диафрагмы при развитии утомляемости, но не влиял на скорость восстановления мышечной силы после снятия нагрузки. Перед исследованием все пациенты получили премедикацию в виде антигистаминных препаратов и H_2 -холиноблокаторов. Переносимость препарата была в целом удовлетворительной, у двоих испытуе-

мых через 20–35 мин после введения появилась кратковременная тошнота, которая не потребовала дополнительных вмешательств.

Все приведенные выше работы посвящены повышению мышечной выносливости у здоровых людей, имеющих хорошую физическую подготовку. Вместе с тем мышечная дисфункция представляет большую проблему у больных ХОБЛ. В основе феномена утомляемости мышц при ХОБЛ также лежит оксидативный стресс [45–48]. Это одно из системных проявлений болезни захватывает не только дыхательную, но и периферическую скелетную мускулатуру. Именно с ним во многом связано развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности у больных тяжелой ХОБЛ. Влияние NAC на мышечную систему у больных ХОБЛ в настоящее время описано только в одной статье — *C.Koechlin et al.* [49]: у 9 больных тяжелой ХОБЛ в стабильном состоянии создавали физическую нагрузку на мышцы нижних конечностей с помощью специального устройства — "нагрузочной скамьи", снабженной динамометром, что позволяло точно дозировать нагрузку. Кроме величины и длительности нагрузки, оценивали маркеры перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков, маркеры антиоксидантной активности, концентрации цистеина в плазме и супероксид-аниона в клетках крови. Исследование носило характер рандомизированного двойного слепого перекрестного плацебо-контролируемого. NAC назначался в дозе 1 800 мг / сут. перорально в течение 4 дней; каждый пациент исследовался дважды: на фоне приема препарата и без него, являясь контролем для самого себя; интервал между этими фазами составлял не менее 15 дней. Такой дизайн помогал избежать индивидуальной вариабельности ответной реакции на антиоксидант. После приема препарата выносливость мышц возрастала в среднем на 25 %, при этом в группе, получавшей NAC, не произошло усиления одышки и чувства усталости в мышцах на фоне нагрузки, в то время как в группе плацебо одышка усилилась на 26 %, ощущение мышечной усталости — на 94 %. Побочных эффектов от приема препарата не наблюдали. При хорошем дизайне данного исследования недостатком является его малая мощность.

Таким образом, в настоящее время получены данные, позволяющие говорить о возможном положительном влиянии NAC на развитие мышечной утомляемости при физической нагрузке, в т. ч. и в дыхательной мускулатуре у больных ХОБЛ. К сожалению, проведенные исследования выполнены на малом числе наблюдений, что не позволяет детализировать механизмы воздействия NAC на оксидативный стресс в мышечной ткани и клинико-фармакологические аспекты этой проблемы.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), согласно Международному согласительному кон-

сенсусу Американского торакального общества и Европейского Респираторного общества 1999 г., — это особая форма хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, поражающая только легкие и при хирургической (торакоскопической или открытой) биопсии легочной ткани имеющая гистологическую картину обычной интерстициальной пневмонии [50, 51]. Несмотря на то что ИФА известен почти 70 лет [51], этот вариант интерстициального поражения легких остается наименее изученным.

В патогенезе ИФА ведущая роль отводится дисбалансу в системе оксиданты—антиоксиданты со значительным снижением уровня глутатиона в респираторной системе [52, 53].

NAC, назначенный перорально в дозе 1 800 мг / сут. в течение 5 дней 16 больным ИФА, достоверно повышал исходно низкий уровень глутатиона в бронхо-альвеолярном смыве (БАС) ($p < 0,006$ по сравнению с исходным) [54], причем этот эффект сохранялся и спустя 10 ч после последнего приема NAC в отличие от аналогичного, но более кратковременного эффекта ингаляционного глутатиона [54]. При сравнении антиоксидантной эффективности различных доз NAC (600, 1 800 и 4 800 мг) достоверное повышение уровня общего глутатиона в БАС было получено после внутривенного введения 1 800 мг препарата; дальнейшее увеличение дозы не привело к изменению этого результата. В группе здоровых добровольцев NAC ни в одной из дозировок не изменял исходной концентрации глутатиона в БАС [55].

Позже было показано, что NAC влияет не только на концентрацию внеклеточного глутатиона в респираторной системе у больных с легочным фиброзом, но и на содержание его внутри клеток [53]. При назначении 1 800 мг / сут. NAC перорально 18 пациентам, среди которых 9 чел. страдали ИФА и 9 имели поражение легких как проявление системных васкулитов, через 12 нед. концентрация глутатиона в клеточной взвеси БАС достоверно увеличилась ($p < 0,05$) с положительной корреляцией между концентрацией глутатиона вне- и внутриклеточно ($r = 0,46$; $p < 0,005$).

Кроме антиоксидантного эффекта, получена положительная динамика клинико-функционального статуса больных с ИФА на фоне длительной терапии высокими дозами NAC: у 20 больных с ИФА при добавлении 1 800 мг / сут. NAC к стандартной терапии в течение 12 нед. достоверно улучшилась диффузионная способность легких ($p < 0,01$) и в 50 % наблюдений уменьшилась одышка [56]. Интересно, что эти изменения наблюдались у больных, находившихся на лечении цитостатиками и системными стероидами, и не выявлялись у пациентов, не получавших в момент исследования стандартной противовоспалительной терапии. Среди побочных эффектов препарата описаны: диарея — в 1 случае (5 %); легкая преходящая тошнота, не требовавшая отмены препарата либо дополнительных назначений, — в 4 случаях (20 %); усиление кашля — у 3 пациентов (17 %).

У 3 больных увеличилось количество мокроты в период приема НАС, но это могло быть следствием муколитической активности препарата.

К сожалению, все эти работы не были плацебо-контролируемыми, что явилось их недостатком.

В 2004 г. в 7 странах Европы закончено многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *IFIGENIA*, изучавшее эффект длительного (в течение 3 лет) приема перорального НАС в высоких дозах у 151 больного ИФА. В настоящее время начата частичная публикация результатов этого крупномасштабного исследования [57–62]. Показано, что добавление НАС в суточной дозе 1 800 мг к стандартной терапии системными стероидами (преднизолоном) и цитостатиками (азатиоприном) через 12 мес. лечения вызывало положительную тенденцию к уменьшению одышки на 17,1 % (в группе плацебо — нарастание на 39%), клинико-функциональной и рентгенологической симптоматики на 1,5 % (в группе плацебо — ухудшение на 10,1 %), достоверно улучшало VC (жизненную емкость) — на 8 % ($p = 0,017$) в абсолютных величинах и на 7,9 %_{долж.} ($p = 0,019$) и диффузионную способность легких — на 24 % ($p = 0,003$) и 14 % ($p = 0,011$) соответственно.

За время наблюдения исследователи не отметили развития побочных эффектов высоких доз препарата.

Таким образом, длительная пероральная терапия НАС в дозе 1 800 мг / сут. может рассматриваться как патогенетическое дополнение к иммуносупрессивной терапии при ИФА, усиливающее эффект лечения иммуносупрессорами и, возможно, улучшающее качество жизни таких больных.

Муковисцидоз

Муковисцидоз — генетически обусловленное ауто-сомно-рецессивное заболевание, развивающееся в результате мутации гена, кодирующего трансмембранный регуляторный белок муковисцидоза. Патологической основой этого заболевания является нарушение транспорта натрия и хлоридов через мембрану эпителиальных клеток, что приводит к системной дисфункции экзокринных желез (потовых, слюнных, бронхиальных, кишечных, поджелудочной железы) и повышению вязкости выделяемого ими секрета [63]. Поражение респираторной системы состоит в скоплении в дыхательных путях большого количества вязкого секрета, резком нарушении мукоцилиарного клиренса с утратой реснитчатого аппарата бронхиального эпителия [64, 65], развитии прогрессирующей бронхиальной обструкции и бронхоэктазов с перманентной колонизацией разнообразной микрофлоры в бронхиальном дереве, поэтому муколитики занимают немаловажное место в лечении таких больных. НАС использовался в ле-

чении муковисцидоза до начала 90-х гг. прошлого века. По сравнению с плацебо он достоверно улучшал легочную функцию и клиническое состояние таких больных [66–69]. Вместе с тем в связи с тяжелым нарушением мукоцилиарного клиренса при муковисцидозе эффективность НАС была недостаточной, и в последние десятилетия в связи с появлением муколитических средств на основе ДНК-азы НАС реже применяется у этих больных.

Острый респираторный дистресс-синдром

ОРДС — это острое диффузное поражение легочной ткани, в основе которого лежит цитотоксическое повреждение, обусловленное оксидативным стрессом. Причинными факторами ОРДС служат множество экзо- и эндогенных воздействий, включая прямое повреждение легких в результате аспирации желудочного содержимого либо ингаляции токсических веществ, а также факторы, оказывающие не прямое воздействие (например, тяжелая пневмония, бактериальный сепсис, острый панкреатит, переливание больших объемов крови) [70, 71]. Активация и повреждение нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток респираторной системы ведет к высвобождению цитокинов и других медиаторов воспаления и образованию токсических активных форм кислорода (супероксид-анион, гидроксильный радикал, перекись водорода, гипохлорит-анион и т. д.). Свободные радикалы, в свою очередь, вызывают повреждения различных структур, в т. ч. деструкцию ДНК, окисление липидов, инактивацию оксида азота, деградацию белков, включая антипротеазные и антиоксидантные ферменты [72]. Однако несмотря на убедительные доказательства того, что свободные радикалы играют ключевую роль в патогенезе ОРДС, антиоксидантная терапия НАС и другими предшественниками глутатиона давала хороший результат только в экспериментах на животных [73]. В клинических исследованиях (фаза II) НАС вызывал положительные тенденции в состоянии больных, но эти результаты были непостоянными у разных исследователей [74–77]. Так, внутривенное введение НАС 32 взрослым больным с легким и среднетяжелым ОРДС в дозе 40 мг / кг / сут. в течение 3 дней в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании достоверно улучшило системную оксигенацию (FiO_2^* и индекс оксигенации $\text{PaO}_2^{**} / \text{FiO}_2$, $p < 0,04$ и $p < 0,05$ соответственно), клиническое состояние больных ($p = 0,003$) и снизило длительность вентиляционной поддержки ($p = 0,01$) по сравнению с группой плацебо [75]. Однако при аналогичном исследовании у больных с тяжелой формой ОРДС эти же авторы не получили дополнительного эффекта от введения препарата, хотя доза НАС была увеличена до 190 мг / кг / сут. [77]. *S.Jepsen et al.* [74] также не получили

* FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе;

** PaO_2 — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

достоверного улучшения как в кислородном статусе, так и в выживаемости больных с ОРДС при назначении НАС в дозе 150 мг / кг. *C.D.Spies et al.* [76] объясняют это различие в результатах тем, что не все пациенты с ОРДС одинаково отвечают на терапию НАС. В их собственном проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 58 больных с септическим шоком НАС при внутривенном введении в дозе 150 мг / кг в течение 15 мин с последующим введением 12,5 мг / ч в течение 90 мин в первые 72 ч от начала заболевания в 45 % случаев приводил к увеличению VO_2 , повышению pH слизистой оболочки желудка, снижению парциального напряжения углекислого газа в крови (pCO_2) в смешанной венозно-артериальной крови, улучшению доставки кислорода, увеличению сердечного и ударного индексов и показателей сократительной активности левого желудочка, а также значительному снижению системного сосудистого сопротивления по сравнению с исходным уровнем [76]. При сопоставлении с пациентами, не ответившими на терапию НАС, в этой группе выживаемость была выше на 50 %, а начало лечения — более ранним (через 37 ч от начала заболевания против 61 ч). Несмотря на высокие дозы, НАС хорошо переносился пациентами и не вызвал значимых побочных эффектов.

Таким образом, НАС может оказывать определенный положительный эффект при лечении больных с ОРДС, в частности, с сепсисом, но детальная стратегия его применения при этой патологии требует дальнейшего уточнения [78].

Хемопротективные и онкопротективные свойства Флуимуцила

В мире продолжают активные исследования хемопротективных свойств НАС, в частности, у здоровых курильщиков в целях уменьшения канцерогенного воздействия на легкие компонентов табачного дыма. Такие исследования начаты в 1988–1986 гг., когда изучали воздействие НАС на маркеры воспаления в БАС у здоровых курильщиков на фоне перорального приема 600 мг / сут. НАС [79–81]. Результаты показали, что НАС нормализовал клеточный состав БАС и достоверно увеличивал число лимфоцитов, повышал фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и секрецию лейкотриена B_4 [80], который является индикатором хемотактической активности и, следовательно, отражает состояние защиты против различных агрессивных воздействий. Кроме того, НАС достоверно снижал концентрацию оксиданиона в БАС [78] и уровень таких маркеров воспаления, как эозинофильный катионный протеин, лактоферрин, антихимотрипсин [81].

Выявлено, что НАС способен уменьшать повреждение ДНК клеток респираторного тракта и нестабильность генома эпителиальных клеток ротовой полости, индуцированных табачным дымом, что позволяет говорить о его канцеропротективных

свойствах [82]. Эти результаты были получены у 20 здоровых курильщиков, принимавших препарат в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 6 мес. в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Вместе с тем следует отметить значительную вариабельность в чувствительности испытуемых к лечению НАС, что авторы объясняют различным GSTM1-генотипом, обуславливающим активность глутатион-S-трансферазы. Тем не менее исследователи пришли к выводу о способности НАС снижать риск развития злокачественных заболеваний респираторной системы, связанных с воздействием табачного дыма.

Однако Европейское многоцентровое исследование, посвященное профилактическим эффектам ретинола пальмитата и НАС у больных злокачественными новообразованиями различной локализации, не дало положительных результатов [83]. В исследовании, спланированном как открытое рандомизированное, приняли участие 2 592 пациента с раком ротовой полости, гортани и легкого I–III стадии, из них 642 получали НАС в суточной дозе 1 200 мг в течение 2 лет и 643 — НАС в той же дозе вместе с ретинола пальмитатом. Большинство пациентов были курильщиками либо экс-курильщиками. Результат оценивался по выживаемости больных и частоте рецидивов опухоли либо развития второй злокачественной опухоли. Исследование не выявило достоверных различий между пациентами, получавшими ретинол и / или НАС и не получавшими никакого лечения.

Ряд работ по изучению НАС был посвящен коло ректальным аденомам и полипам, риск возникновения которых также связан с курением [84, 85], при этом показано, что НАС в силу своей антимутагенной активности может оказывать превентивное влияние на пролиферативные процессы в толстом кишечнике [86], а в дозе 600 мг / сут. снижает частоту рецидивов аденоматозных полипов толстого кишечника [87]. В другом исследовании у 34 пациентов с полипозом толстого кишечника после 12-месячного лечения НАС в дозе 800 мг / сут. индекс пролиферации значительно снизился, в то время как в группе плацебо он не изменился [88].

Такую разницу в результатах и выводах этих исследований можно объяснить разницей в изучаемых выборках: в первом случае исследование выполнялось с участием здоровых курильщиков и носило превентивный характер, в других — обследовали больных с пренеопластическими состояниями либо с уже развившимися опухолями.

Применение Флуимуцила в нефрологии

В последние годы в литературе появляются сообщения об эффективности Флуимуцила в профилактике нефропатии, индуцированной рентгеноконтрастными веществами. Это состояние характеризуется ост-

рым снижением функции почек после введения рентгеноконтрастных веществ и возникает в основном у лиц с уже имеющейся ренальной патологией. Тяжесть рентгеноконтрастной нефропатии (РКН) варьируется от бессимптомного повышения уровня сывороточного креатинина до жизнеугрожающего состояния, требующего применения гемодиализа [89]. Патогенетические механизмы РКН окончательно не изучены, считается, что важную роль в ее развитии играют ренальная ишемия, токсическое повреждение тубулярного эпителия, интратубулярная обструкция, изменение кривой диссоциации гемоглобина и иммунологические реакции [89]. Большое значение также придается свободно-радикальным процессам и апоптозу [90].

Интерес к NAC как к препарату, способному предотвратить развитие РКН, возрос после публикации результатов исследования *M.Tepel et al.* [91]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 83 пациентам с хронической почечной недостаточностью (ХПН) накануне и в день введения рентгеноконтрастного вещества назначался либо NAC перорально в дозе 1 200 мг / сут., либо плацебо. Через 48 ч после введения контраста в группе плацебо уровень креатинина сыворотки достоверно не изменился, а в группе NAC он снизился ($p < 0,001$). Достоверные различия получены и для динамики уровня креатинина в абсолютных цифрах за период исследования ($p < 0,001$). Повышение уровня креатинина не менее чем на 0,5 мг / дл на фоне введения рентгеноконтрастного вещества произошло у 5 из 12 (42 %) пациентов в группе плацебо и ни у одного в группе NAC ($p = 0,02$). Среди побочных эффектов препарата описаны кратковременный дискомфорт в области желудка и кишечника у 10 % и головокружение у 7 % больных. Таким образом, результаты показали высокую эффективность NAC в снижении риска развития РКН.

В 2002 г. *J.D.Durham et al.* [92] повторили исследование *M.Tepel et al.* [91], но при проведении коронароангиографии. Пациенты с исходным повышением сывороточного креатинина принимали NAC перорально в дозе 1 200 мг / сут. за 1 ч до ангиографии и второй раз — через 3 ч после процедуры. Исследование также было рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Результаты не выявили достоверной разницы между группами, получавшими плацебо и NAC. Кроме того, у 51 % больных с диабетической нефропатией развилась острая почечная недостаточность, что связано с более высоким риском РКН у больных диабетом [93].

В последующие годы было проведено еще 11 исследований с достаточным уровнем доказательности и аналогичным режимом назначения NAC, результаты которых были весьма противоречивыми: в 4 работах показана высокая эффективность NAC по предупреждению развития РКН [94–97], в 7 — не получено отличий между группами NAC и плацебо [98–104].

Объяснение такому расхождению в результатах при сходном дизайне исследований и размерах выборок дал *R.Brick* [105] в своем мета-анализе вышеперечисленных работ. Он показал, что в исследованиях с негативными результатами частота развития РКН в контрольных группах составляла 11 %, а в исследованиях с положительными результатами — 24,8 %, т. е. пациенты контрольных групп в исследованиях с отрицательным результатом имели более низкий риск развития РКН. Другие причины отрицательных результатов заключались в меньшей продолжительности приема NAC (в некоторых работах он назначался не накануне, а только в день проведения рентгеноконтрастной процедуры [92]), а также в относительно небольших размерах выборок. Таким образом, суммарный позитивный эффект выразился в снижении риска развития РКН на 56 % в группах, получавших NAC. Представляется, что эффект превентивного назначения NAC при проведении рентгеноконтрастных исследований более выражен у лиц с более высоким риском развития РКН. Окончательный вывод о реальной эффективности NAC в предупреждении развития РКН можно будет сделать после проведения рандомизированного контролируемого исследования достаточной мощности.

Применение Флуимуцила в кардиологии

Большую проблему в кардиологии представляет развитие толерантности к нитратам. Потенциальный механизм этого явления включает нарастающий дефицит сульфгидрильных групп, развивающийся в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные S-нитротиолы и оксид азота [106]. Способность NAC как донатора сульфгидрильных групп предотвращать развитие либо снижать толерантность к нитратам, усиливать острый эффект нитроглицерина неодинаково оценивается в разных исследованиях. При длительном (4 мес.) лечении трансдермальной формой нитроглицерина 200 больных с нестабильной стенокардией с добавлением перорального NAC в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании получено значительное снижение частоты неблагоприятных исходов (летальных исходов, инфарктов миокарда, рефрактерных форм стенокардии) [107]. Вместе с тем частота непереносимости нитроглицерина возросла почти в 2 раза по сравнению с группой, получавшей нитроглицерин без NAC.

При добавлении к изосорбида динитрату в исследовании *S.Boesgaard et al.* [108] NAC позволил достоверно увеличить переносимость физической нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и ангинозных болей.

Поддерживая баланс в системе оксиданты-антиоксиданты, NAC потенцирует эффекты оксида азота, в т. ч. его вазодилатирующее воздействие, лежащее в основе действия нитропрепаратов, при отсутствии

Только
Флуимуцил® 600
N-ацетилцистеин
выдержал
экзамен...



Рег. номер. ПН:012975/01-2001

**Единственный муколитик
с доказанными
антиоксидантными свойствами**

 **Zambon**

Представительство АО "Замбон Групп С.П.А." (Италия) в России:
119002 Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17
Тел.: (095) 933-38-32, Факс: (095) 933-38-31,
<http://www.zambon.ru>

толерантности к ним. Это было подтверждено в работах *N.P.Andrews et al.* [109] и *J.D.Horowitz et al.* [110], когда коронарная вазодилатация, оцениваемая при катетеризации коронарных артерий, существенно повышалась при интракоронарном введении НАС одновременно с нитропруссидом натрия либо нитроглицерином по сравнению с больными, которым вводился только нитропрепарат ($p < 0,05$ — в обоих наблюдениях). В то же время в других работах НАС не влиял на развитие толерантности, а при назначении на фоне уже развившейся толерантности к нитратам не улучшил эффекты последних [111, 112].

Другой аспект возможного применения НАС в кардиологической практике связан с острым повреждением миокарда. Внутривенное введение препарата в дозе 100 мг / кг в течение 2 нед. после успешной медикаментозной реканализации тромбированных коронарных артерий уменьшило площадь инфарктной зоны на 58,8 % по сравнению с пациентами, получавшими такую же эффективную тромболитическую терапию без НАС [113].

Следует отметить небольшое число исследований, посвященных месту НАС в лечении коронарной патологии, и малое число наблюдений в этих исследованиях, что не дает возможности однозначно оценить эффективность препарата.

Применение Флуимуцила в токсикологии

Наиболее часто лекарственные токсические эффекты наблюдаются при передозировке парацетамола (ацетаминофена) [114]. При пероральном приеме ацетаминофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Метаболизм препарата происходит в печени, 95 % метаболитов ацетаминофена представляют собой нетоксичные конъюгаты глюкуронида и сульфата. Токсичность ацетаминофена обусловлена его метаболитом N-ацетил-р-бензохинонимин (NAPQI), который составляет 5 % всех метаболитов. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро детоксицируется путем необратимого конъюгирования с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [115]. НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом. Максимальная эффективность препарата (100 %) отмечается при введении его в первые 8–24 ч от приема парацетамола, хотя НАС эффективен и при введении в более поздние сроки, в т. ч. при развитии быстропрогрессирующей печеночной недостаточности [116]. В случае с последней НАС уменьшает частоту развития печеночной энцефалопатии и улучшает внутритканевой транспорт и потребление кислорода (VO_2) [117]. Так, в ретроспективном исследовании *A.J.Makin et al.* [118] на фоне применения НАС часто-

та тяжелой (III–IV степени) печеночной энцефалопатии снизилась с 62 до 40 %, а общая выживаемость больных возросла с 50 до 78 %, хотя число госпитализаций по поводу острого отравления ацетаминофеном за тот же период увеличилось с 58 до 123 случаев в год. *D.A.Kelly* [119] в обзоре литературы, посвященном ведению больных с печеночной недостаточностью различного генеза, также рекомендует назначать НАС внутривенно в суточной дозе 70 мг / кг при передозировке парацетамола, что, по его мнению, предотвращает развитие некроза гепатоцитов.

Рекомендуемая первоначальная доза перорального НАС составляет 140 мг / кг (которая затем снижается до 70 мг / кг каждые 4 ч), максимально назначается 17 доз [115]. Уже через 31 ± 16 ч такой терапии в ретроспективном обсервационном исследовании *O.F.Woo et al.* [120] ацетаминофен в сыворотке крови не определялся. При этом у 33 % больных длительность терапии составила менее 24 ч. В случаях, когда имеется непереносимость перорального НАС, беременность и позднее начало лечения, рекомендуется внутривенное введение НАС в дозе 150 мг / кг в течение 24 ч [121] либо 48 ч, которое также эффективно и безопасно [122, 123], хотя убедительные данные о лучшей эффективности внутривенного НАС по сравнению с пероральным отсутствуют [123].

Применение Флуимуцила в гепатологии

В литературе имеются отдельные сообщения об опыте применения НАС при острых и хронических вирусных гепатитах В и С, основанном, с одной стороны, на исследованиях *in vitro*, продемонстрировавших, что НАС подавляет репликацию вируса гепатита В на посттранскрипционном уровне [124], а с другой — на способности препарата снижать концентрацию свободных радикалов, образующихся в гепатоцитах при воспалении [125, 126]. Результаты этих работ неоднозначны. Часть авторов сообщают, что при добавлении НАС к интерферону- α , по сравнению с лечением только интерфероном, обострения гепатита С развивались реже и позже [127], а у больных хроническим гепатитом В, резистентных к терапии интерфероном- α , добавление 1 200 мг / сут. перорального НАС в течение 1 мес. привело к нормализации интралимфоцитарного глутатиона, выраженному снижению репликации вируса гепатита С в лимфоцитах и уровня виремии, усилению эффектов интерферона- α [128].

В других исследованиях не было выявлено преимуществ комбинированной терапии НАС и интерфероном в лечении хронических вирусных гепатитов С [129] и В [130, 131], а также острых вирусных гепатитов В и С [132].

Исследования, посвященные эффективности НАС в комплексной терапии вирусных гепатитов, пока немногочисленны и не имеют достаточного уровня доказательности, в них участвовали пациенты с разными вариантами течения гепатита и сте-

пенью тяжести заболевания. Возможно, при дифференцированном анализе и в более однородных группах больных антиоксидантные свойства НАС смогут использоваться в лечении патологии печени.

Применение Флуимуцила в лечении ВИЧ-инфекции

Интерес к использованию НАС в лечении ВИЧ-инфицированных больных появился около 15 лет назад, когда появились первые публикации о выраженном снижении концентрации цистеина и глутатиона в плазме и моноцитах крови и жидкости БАС у этих пациентов [133–136]. С этими процессами связывают прогрессирование болезни даже на ранней (асимптоматической) стадии, поскольку глутатион принимает участие в регуляции функций Т-лимфоцитов [133, 137]. Применение НАС в течение 7 мес. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у ВИЧ-инфицированных больных как на фоне антиретровирусной терапии, так и без нее, значительно улучшало их иммунный статус [138].

В последние годы высказываются предположения, что добавление НАС к активной антиретровирусной терапии снижает частоту и выраженность ее побочных эффектов, в частности гиперлактатемии, обусловленной токсическим влиянием противовирусной терапии на митохондрии [139], хотя эти выводы требуют подтверждения более доказательными и масштабными исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании *S.C. De Rosa et al.* [140] назначали пероральный НАС в суточной дозе от 6 000 до 8 000 мг / сут. 81 пациенту с ВИЧ-инфекцией, при этом концентрация общего глутатиона плазмы достоверно возросла до 89 % его уровня у неинфицированных контрольных лиц, а в группе плацебо осталась прежней.

Повышение уровня глутатиона на фоне назначения НАС увеличило 3-летнюю выживаемость больных СПИДом с 20 до 60–80 % [141].

Несмотря на высокие дозы НАС и относительно большую продолжительность его приема, нежелательные симптомы встречались с минимальной частотой, при этом они не всегда были связаны с приемом препарата [140].

Таким образом, способность НАС участвовать в обмене глутатиона лежит в основе его опосредованных иммуномодулирующих свойств, которые в последние годы активно изучаются и используются в лечении ВИЧ-инфекции.

Заключение

Таким образом, НАС представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Применение его вышло далеко за рамки

первоначальных показаний, охватив кардиологию, нефрологию, интенсивную терапию, гепатологию, вирусологию. Следует отметить, что, несмотря на доказанную эффективность препарата при многих видах патологии, многие клинические аспекты его использования требуют дальнейшего изучения, как, например, миопатия при ХОБЛ, сепсис, РКН, острый инфаркт миокарда. Большой интерес вызывают канцеропротективные и иммуномодулирующие свойства препарата. Появляются отдельные сообщения об использовании антиоксидантных свойств НАС при лечении эклампсии беременных, инсулинорезистентности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, гепаторенальном синдроме. В пульмонологической практике также открываются новые перспективы применения НАС, как, например, противовоспалительный и антицитокиновый эффекты при ИФА или уменьшение гиперинфляции легких у больных ХОБЛ по недавно опубликованным данным. Таким образом, резервы НАС не исчерпаны, каждый год иницируются крупные исследования, направленные на выявление новых сторон его использования.

Литература

1. *Webb W.* Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 44: 330–343.
2. *Reas H.* The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas. *J. Pediatr.* 1963; 62: 31–35.
3. *De Vries N., De Flora S.* N-acetylcysteine. *J. Cell Biochem.* 1993; suppl. 17F: 270–278.
4. *Prescott L.F., Park J., Ballantyne A. et al.* Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977; 2: 432–434.
5. *Prescott L.F., Illingworth R.N., Critchley J.A. et al.* Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br. Med. J.* 1979; 2: 1097–1100.
6. *Bonanomi L., Gazzaniga A.* Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies of acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. III): 45–51.
7. *De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F.* Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer. *Am. J. Med.* 1991; 91 (3C): 122S–130S.
8. *De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al.* Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background. *J. Cell Biochem.* 1995; 22 (suppl.): 33–41.
9. *De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli S.* Inhibition of urethan-induced lung tumours in mice by dietary N-acetylcysteine. *Cancer Lett.* 1986; 32: 235–241.
10. *Rogers D.F., Jeffery P.K.* Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced "bronchitis" in the rat. *Exp. Lung Res.* 1986; 10: 267–283.
11. *Moldeus P., Cotgreave I.A., Berddren M.* Lung protection by a thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50: 31–42.

12. De Flora S., Bennicelli C., Zancacchi P. et al. In vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens. *Carcinogenesis* (Lond.) 1984; 5: 505–510.
13. Hochstein P., Atallah A.S. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutat. Res.* 1988; 202: 363–375.
14. Rouse B.T., Horohov D.W. Immunosuppression in viral infections. *Rev. Infect. Dis.* 1986; 8: 850–873.
15. Maeda H., Akaike T. Oxygen-free radicals as pathogenic molecules in viral diseases. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.) 1991; 198: 721–727.
16. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1535–1541.
17. Peristeris P., Clark B.D., Gatti S. et al. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production. *Cell. Immunol.* 1992; 140: 390–399.
18. Murray C.J.L., Lopez A.D. Evidence-based health policy — lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740–743.
19. World Health Organization. World health report. Geneva: World Health Organization; 2000.
20. MacNee W. Oxidant / antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: 303S–317S.
21. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1693–1722.
22. Tattersall A.B., Bridgman K.M., Huitson A. Acetylcysteine (Fabrol) in chronic bronchitis — a study in general practice. *J. Intern. Med. Res.* 1983; 11: 279–284.
23. 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.
24. Watson J.H.L., Brinkman G.L. Electron microscopy of the epithelial cells of normal and bronchitic human bronchus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90 (6): 851–855.
25. Salvato G. Some histological changes in chronic bronchitis and asthma. *Thorax* 1968; 23: 168–172.
26. Mullen B.J., Wright J.L., Wiggs B.R. et al. Structure of central airway in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; 42: 843–848.
27. Riise G.C., Larsson S., Larsson P. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 94–101.
28. 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.
29. Grandjean E.M., Berthet P.H., Ruffinman R., Leuenberger P.H. Cost-effectiveness analysis of oral N-acetylcysteine as a preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol. Res.* 2000; 42 (1): 39–50.
30. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffinman 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.
31. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322: 1–6.
32. Gerrits C.M.J.M., Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Lammers J.-W.J. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalizations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 795–798.
33. 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
34. Belman M.J., Batnick W.C., Shin J.W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 967–975.
35. Tantucci C., Duguet A., Similowski T. et al. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 799–804.
36. Duranti R., Filippelli M., Bianchi R. et al. Inspiratory capacity and decrease in lung hyperinflation with albuterol in COPD. *Chest* 2002; 122: 2009–2014.
37. 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 (7): 531–535.
38. Sen C.K., Atalay M., Hanninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J. Appl. Physiol.* 1994; 77 (5): 2177–2187.
39. Vassilakopoulos T., Karatsa M.-H., Latsaounou P. et al. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 1025–1032.
40. Reid M.B., Stokic S., Koch S.M. et al. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2468–2474.
41. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. et al. N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003; 94: 1572–1582.
42. Medved I., Brown M.J., Bjorksten A.R., McKenna M.J. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 211–217.
43. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. et al. N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1477–1485.
44. Travaline J.M., Sudarshan S., Roy B.G. et al. Effect of N-acetylcysteine on human diaphragm strength and fatigability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1567–1571.
45. Polkey M.I., Kyroussis D., Hamnegard C.H. et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1310–1317.
46. Gosselink R., Troosters T., Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 976–980.
47. Bernard S., LeBlanc P., Whittom F. et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 629–634.
48. Couillard A., Maltais F., Saey D. et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction.

- tion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1664–1669.
49. 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.
 50. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
 51. Hamman L., Rich A.R. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935; 51: 154–163.
 52. Beek K.M., Beier J., Haas I.C. et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 1119–1123.
 53. Behr J., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 906–911.
 54. Meyer A., Buhl R., Magnussen H. The effect of oral N-acetylcysteine on lung glutathione levels in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 431–436.
 55. Meyer A., Buhl R., Kampf S., Magnussen H. Intravenous N-acetylcysteine and lung glutathione of patients with pulmonary fibrosis and normals. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 1055–1060.
 56. Benr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidant and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
 57. Demedts M.G.P., Nicholson A.G., Verbeken E.K. et al. Ifigenia-study on N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): comparison of HRCT and lung biopsy. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (suppl. 33): 527s.
 58. Demedts M., Thomeer M., Verschakelen J. et al. IFIGENIA-study: methods, patient characteristics and diagnostic confirmation by independent HRCT and histology committees. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 588s.
 59. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis: results of the IFIGENIA follow up study. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 254s.
 60. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA-study in IPF: effects of N-acetylcysteine (NAC) on CRP, dyspnea, exercise test and HRCT. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 61. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. IFIGENIA: effects of N-acetylcysteine (NAC) on primary end points VC and DLco. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 62. Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. IFIGENIA (Idiopathic pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual): effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung function and gas exchange in IPF patients. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (suppl. 48): 668s.
 63. National Institutes of Health (NIH) / National Heart, Lung, Blood Institute. Facts about cystic fibrosis. Bethesda, MD, U.S. Dept of Health and Human Services; 1995. NIH Publication No. 95–3650.
 64. Bedrossian C.W., Greenberg S.D., Singer D.B. et al. The lung in cystic fibrosis. A quantitative study including prevalence of pathologic findings among different age groups. *Hum. Pathol.* 1976; 7: 195–204.
 65. Sheppard M.N. The pathology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D.M., eds. *Cystic fibrosis*. London: Chapman & Hall Medical; 1997. 13–22.
 66. Ratjen F., Wonne R., Posselt H.G. et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1985; 144 (4): 374–378.
 67. Stafanger G., Garne S., Howitz P. et al. The clinical effect and the effect on the ciliary motility of oral N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (2): 161–167.
 68. Stafanger G., Koch C. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical score, spirometry and ciliary motility. *Eur. Respir. J.* 1989; 2: 234–237.
 69. Maayan C., Bar-Yishay E., Yaacobi T. et al. Immediate effect of various treatment on lung function in infants with cystic fibrosis. *Respiration* 1989; 55 (3): 144–151.
 70. Laurent T., Markett M., Feihl F. et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109 (1): 163–166.
 71. Pepe P.E. Clinical entity of adult respiratory distress syndrome: definition, prediction, and prognosis. *Crit. Care Clin.* 1986; 2: 377–403.
 72. Repine J.E., Parsons P.E. Oxidant-antioxidant balance in endotoxin-induced oxidative injury and tolerance to oxidative injury. In: Brigham K.L., ed. *Endotoxin and the lung*. New York: Marcel Dekker; 1994. 207–227.
 73. Bernard G.R., Lucht W.D., Niedermeyer M.E. et al. Effect of N-acetylcysteine on the pulmonary response to endotoxin in the awake sheep and upon in vitro granulocyte function. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 1772–1784.
 74. Jepsen S., Herlevsen P., Knudsen P. et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (7): 918–923.
 75. Suter P.M., Domenighetti G., Schaller M.D. et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994; 105: 190–194.
 76. Spies C.D., Reinhart K., Witt I. et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (11): 1738–1746.
 77. Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J. Crit. Care* 1997; 12 (4): 177–182.
 78. Del Sorbo L., Zhang H. Is there a place for N-acetylcysteine in the treatment of septic shock? *Crit. Care* 2004; 8 (2): 93–95.
 79. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al. Stimuli-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine treatment in vitro. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1986; 2: 119–127.
 80. Linden M., Wieslander E., Eklund A. et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 645–650.
 81. Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correla-

- tion to effects on cellular variables. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 832–838.
82. Schooten F.J.V., Nia A.B., De Flora S. *et al.* Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* 2002; 11: 167–175.
83. van Zandwijk N., Dalesio O., Pastorino U. *et al.* EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 2000; 92 (120): 977–986.
84. Potter J.D., Bigler J., Fosdick L. *et al.* Colorectal adenomatous and hyperplastic polyps: smoking and N-acetyltransferase 2 polymorphisms. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8: 69–75.
85. Heineman E.F., Zham S.H., McLaughlin J.K., Vaught J.B. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int. J. Cancer* 1994; 59: 728–738.
86. Greenwald P., Kelloff G.J., Boone C.W., McDonald S.S. Genetic and cellular changes in colorectal cancer: proposed targets of chemopreventive agents. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1995; 4: 691–702.
87. Ponz de Leon M., Roncucci L. Chemoprevention of colorectal tumors: role of lactulose and of other agents. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 222: 72–75.
88. Estensen R.D., Levy M., Klopp S.J. *et al.* N-acetylcysteine suppression of the proliferative index in the colon of patients with previous adenomatous colonic polyps. *Cancer Lett.* 1999; 147: 109–114.
89. Fishbane S., Durham J.H., Marzo K., Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 251–260.
90. Zager R.A., Johnson A.C., Hanson S.Y. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int.* 2003; 64: 128–139.
91. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. *et al.* Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (3): 180–184.
92. Durham J.D., Caputo C., Dokko J. *et al.* A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.* 2002; 62: 2202–2207.
93. Weisberg I.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1994; 45 (1): 259–265.
94. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. *et al.* Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *J.A.M.A.* 2003; 289: 553–558.
95. Shyu K.G., Cheng J.J., Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 1383–1388.
96. Diaz-Sandonal L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 356–358.
97. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. *et al.* A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPID study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 2114–2118.
98. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. *et al.* Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radio contrast-induced nephropathy. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2002; 57: 279–283.
99. Boccaladno F., Amhad M., Smalling P.W., Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 58: 336–341.
100. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. *et al.* Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 298–303.
101. Goldenberg I., Jones M., Metetzki S. *et al.* Contrast-associated nephropathy and clinical outcome of patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: lack of additive benefit of acetylcysteine to saline hydration. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 537A.
102. Loutrianakis E., Stella D., Hussain A. *et al.* Randomized comparison of fenoldopam and N-acetylcysteine to saline in the prevention of radiocontrast nephropathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 327A.
103. Oldemeyer J.B., Cichowski E.K., Wurdeman R.L. *et al.* Prophylactic acetylcysteine is not effective in preventing contrast-induced nephropathy following coronary angiography. *Am. Heart J.* 2003; 146: E23.
104. Vallero A., Cesano G., Pozzato M. *et al.* Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC). *G. Ital. Nefrol.* 2002; 19: 529–533.
105. Brick R., Krzossok S., Markowitz F. *et al.* Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362: 598–603.
106. Ignatto L. Endothelium-derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters. *Pharmacol. Res.* 1989; 6: 651–659.
107. Ardissino D., Merlini P.A., Savonitto S. *et al.* Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29 (5): 941–947.
108. Boesgaard S., Aldershvile J., Poulsen H.E. Preventive administration of intravenous N-acetylcysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris. *Circulation* 1992; 85 (1): 143–149.
109. Andrews N.P., Prasad A., Quyyumi A.A. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (1): 117–123.
110. Horowitz J.D., Antman E.M., Lorell B.H. *et al.* Potentiation of cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine. *Circulation* 1983; 68 (8): 1247–1253.
111. Parker J.O., Farrell B., Lahey K.A., Rose B.F. Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 1987; 76 (3): 572–576.
112. Winniford M.D., Kennedy P.L., Wells P.J., Hills L.D. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation* 1986; 73 (1): 138–142.
113. Sochman J., Vrbska J., Musilova B., Pocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defemse (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin. Cardiol.* 1996; 19 (2): 94–100.
114. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. *et al.* 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 2001; 19: 337–395.

115. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning. *Chest* 2003; 123: 897–922.
116. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976–1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1557–1562.
117. Harrison P.M., Keays R., Bray G.P. et al. Improves outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990; 335: 1572–1573.
118. Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology*. 1995; 109 (6): 1907–1916.
119. Kelly D.A. Managing liver failure. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 660–667.
120. Woo O.F., Mueller P.D., Olson K.R. et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann. Emerg. Med.* 2000; 35: 363–368.
121. Wallace C.I., Dargan P.I., Jones A.L. Paracetamol poisoning: an evidence-based flowchart to guide management. *Emerg. J. Med.* 2002; 19: 202–205.
122. Smilkstein M.J., Bronstein A.C., Linden C. et al. Acetaminophen overdose: a 48-h intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann. Emerg. Med.* 1991; 20: 1058–1063.
123. Buckley N.A., Whyte I.M., O'Connell D.L. et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999; 37 (6): 759–767.
124. Weiss L., Hilst E., Hofschneider P.H. Anti-hepatitis B virus activity of N-acetylcysteine, new aspect a well established drug. *Antiviral Res.* 1996; 32: 43–53.
125. Bova P., de la Pena A., Belouqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 808–814.
126. Larrea E., Belouqui O., Munoz-Navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Free Radic. Biol. Med.* 1998; 24 (7–8): 1235–1241.
127. Neri S., Ierna D., Antoci S. et al. Association of alpha-interferon and acetyl cysteine in patients with chronic C hepatitis. *Panminerva Med.* 2000 42 (3): 187–192.
128. Belouqui O., Prieto J., Suarez M. et al. N-acetyl cysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study. *J. Interferon Res.* 1993; 13 (4): 279–282.
129. Cimino L., Belisario M.A., Intrieri M. et al. Effect of N-acetylcysteine on lymphomonocyte glutathione and response to interferon treatment in C-virus chronic hepatitis. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 30 (2): 189–193.
130. Weidenbach H., Arth M., Adler G. et al. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine. *Hepatogastroenterology* 2003; 50 (54): 2105–2108.
131. Ideo G., Bellobuono A., Tempini S. et al. Antioxidant drugs combined with alpha-interferon in chronic hepatitis C not responsive to alpha-interferon alone: a randomized, multicentre study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11 (11): 1203–1207.
132. Gunduz H., Karabay O., Tamer A. et al. N-acetyl cysteine therapy in acute viral hepatitis. *Wld J. Gastroenterol.* 2003; 9 (12): 2698–2700.
133. Herzenberg L.A., De Rosa S.C., Dubs J.G. et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1997; 94: 1967–1972.
134. Malorni W., Rivabene R., Lucia B.M. et al. The role of oxidative imbalance in progression of AIDS: effect of the thiol supplier N-acetylcysteine. *AIDS Res. Hum. Retrovirus.* 1998; 14 (7): 1589–1596.
135. Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 2000; 59 (4): 595–600.
136. Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. Redox imbalance and its control in HIV infection. *Antioxid. Redox Signal.* 2002; 4 (3): 455–464.
137. Baruchei S., Wainberg M.A. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus. *J. Leukocyte Biol.* 1992; 52 (1): 111–114.
138. Breitkreutz R., Pittack N., Nebe C.T. et al. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials. *J. Mol. Med.* 2000; 78 (1): 55–62.
139. Lopez O., Bonnefoni-Rousselot D., Edeas M. et al. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? *Biomed and Pharmacother.* 2003; 57 (3–4): 113–116.
140. De Rosa S.C., Zaretsky M.D., Dubs J.G. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30 (10): 915–920.
141. James J.S. Stanford NAC study: glutathione level predicts survival. *AIDS Treat. News* 1997; 7 (266): 1–5.

Поступила 14.09.05
 © Чикина С.Ю., 2005
 УДК 615.27.035