

53. Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. et al. Prenatal origins of asthma and allergy. Ciba Found. Symp. 1997; 206: 220–228; discus. 228–232.
54. Warner J.O., Warner J.A., Miles E.A., Jones A.C. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. Lancet 1994; 344 (8935): 1516.
55. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon [review]? Immunol. Today 1993; 14: 353–356.
56. White R.J., Coutts I.I., Gibbs C.J. et al. A prospective study of asthma during pregnancy and the puerperium. Respir. Med. 1989; 83: 103.
57. Williams D.A. Asthma and pregnancy. Acta Allergol. (Kbh.) 1967; 22: 311.
58. Williams T.J., Jones C.A., Miles E.A. et al. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (5): 951–959.
59. Yurchak A.M., Jusko W.J. Theophylline secretion into breast milk. Pediatrics 1979; 57: 518–525.

Поступила 30.10.01

© ВОЛКОВ И.К., 2002

УДК 616.24–085.23

И.К.Волков

ПРИМЕНЕНИЕ ФЛУИМУЦИЛА® (N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

N-ацетилцистеин (NAC) был выделен Sheffner в начале 60-х годов прошлого века. Исследователь обратил внимание на химическое соединение, содержащее сульфгидрильную группу, обладающее муколитическим действием, которое можно было использовать у больных с респираторными заболеваниями, сопровождаемыми мукостазом [1]. Дальнейшие исследования показали, что NAC является не только эффективным муколитиком, но и дает антиоксидантное и гепатопротективное действие. Более 30 лет он широко используется в клинической практике.

Химические свойства

Ацетилцистеин (*N-acetyl-L-cysteine*) является производным аминокислоты L-цистеина, представляет собой белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым специфическим запахом. Легко растворим в воде и спирте. Химическая формула – $C_5H_9NO_3S$. Препарат быстро реабсорбируется при приеме внутрь и активно метаболизируется в тонкой кишке и печени. Только небольшая часть интактного NAC достигает плазмы и непосредственно ткани [2–4]. 97% NAC метаболизируется в организме [5]. Пик концентрации препарата в плазме определяется менее чем через час после приема внутрь, *half-life* в плазме свободного NAC составляет около 2 ч. SH-группа обеспечивает высокую метаболическую активность NAC, а аминогруппа способствует высокой устойчивости препарата к окислению [3–5].

Механизм действия

Полагают, что флуимуцил (NAC) способствует превращению внеклеточного цистина в цистеин и

является источником SH-метаболитов. В последнем случае он стимулирует синтез глутатиона, усиливая активность глутатион-S-трансферазы [6]. Доказано в тестах *in vitro* и *in vivo*, что NAC способен усиливать внутриклеточный синтез глутатиона [7–9]. Это его свойство помогает использовать препарат при передозировках ацетаминофена, как антидот [10,11,13]. Сообщается о его способности снижать концентрацию цитокинов [12] и оказывать защитное действие от свободных радикалов.

Влияние NAC на трахеобронхиальный секрет заключается в стимуляции синтеза секрета бокаловидными клетками [14] и муколитическом действии, которое связано со способностью NAC разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты и тормозить полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. Детальные исследования влияния NAC на вязкость и эластичность мокроты проводили на различных моделях [15,16] и с помощью разных моделей вискозиметров [28,29]. Результаты исследований показали, что NAC меняет консистенцию и снижает эластичность мокроты, причем степень эффекта зависит от дозы препарата. При увеличении концентрации NAC вязкость снижается, максимальный эффект достигается при концентрации эквивалентной 0,1 М [16]. Препарат эффективен при гнойной и слизистой мокроте, его действие не меняется под влиянием ингаляции кислорода [29].

Влияние NAC на мукоцилиарный транспорт (MT) было исследовано *in vitro* и *in vivo*. В моделях на животных NAC повышал скорость движения слизи и частоту биения ресничек в концентрациях от 10–10 до 10–14 г/мл. Однако в концентрациях 10–8 г/мл и выше оба показателя снижались [14]. При исследованиях *in vivo* отмечено также протективное дейст-

вие *NAC* в отношении клеток цилиарного эпителия; оно проявлялось в снижении степени повреждения цилиарного эпителия бронхов и дисфункции МТ после воздействия озона [17]. В дальнейшем были получены противоречивые сведения о влиянии *NAC* на МТ. У здоровых лиц с низкой скоростью движения ресничек (исследованной с помощью радиоактивного аэрозоля) после курса лечения препаратом внутрь в дозе 600 мг/день в течение 60 дней отмечено повышение этого параметра на 35% с возвращением к исходным данным после отмены препарата, а также использовали плацебо [30]. У курильщиков с гиперсекреторным бронхитом и снижением скорости МТ использование *NAC* в дозе 600 мг/день в течение 10 дней привело к значительному повышению скорости движения МТ, измеренной методом тефлоновых дисков, по сравнению с плацебо [31]. Однако в исследовании *A.B. Millar и соавт.* [32] прием *NAC* внутрь в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 нед не привел к изменению мукоцилиарного клиренса по сравнению с плацебо.

Сообщается о влиянии *NAC* на синтез сурфактанта. В исследовании *G.C. Mereto и соавт.* [18] было показано, что *NAC*, введенный внутримышечно в дозе 300 мг дважды в день, усиливает секреторную активность пневмоцитов второго типа, участвующих в синтезе сурфактанта.

Несмотря на то что *NAC* в основном используется как муколитик, в последние годы были выявлены его дополнительные свойства, которые привлекают исследователей и клиницистов.

Антиоксидантное действие

Полагают, что *NAC* оказывает антиоксидантный эффект по крайней мере тремя путями: во-первых, это прямое антиферментное действие *NAC* на свободные радикалы. Добавление *NAC* в эксперименте *in vitro* снижает повреждающее действие перекиси водорода (H_2O_2), которое объясняется прямым взаимодействием *NAC* и H_2O_2 . Защитное действие также связывают с повышением внутриклеточной концентрации глутатиона (*GSH*). К тому же *NAC* поддерживает *in vivo* синтез глутатиона в печени, который в дальнейшем поступает с током крови в пораженный орган [19]. На моделях, использующих клеточные системы, было показано, что *NAC* и глутатион снижают или предотвращают действие табачного дыма на функцию нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [19]. Роль свободных радикалов исследовалась и у людей. У курильщиков количество альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в жидкости, полученной при БАЛ, увеличивается, что является признаком хронического воспаления дыхательных путей. Эти клетки выделяют большое количество свободных радикалов, указывая на повышенную оксидативную активность воспалительных клеток. *Bergstrand и соавт.* [22] показали, что *NAC* снижает продукцию

свободных радикалов альвеолярными макрофагами. В другом исследовании [20] показано, что у здоровых курильщиков отмечается значительное снижение содержания в жидкости БАЛ лактоферрина, эозинофильного катионного протеина и хемотаксической активности нейтрофилов после лечения *NAC* в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 8 нед. В исследовании *Linden и соавт.* [21] отмечено, что после аналогичной схемы лечения количество лимфоцитов и секреция лейкотриена B_4 альвеолярными макрофагами нарастают в жидкости БАЛ у здоровых курильщиков. Все эти исследования подтверждают положение о том, что свободные радикалы у курильщиков могут вызывать изменения в дыхательных путях, которые могут купироваться приемом *NAC*.

Исследования на экспериментальных моделях показали, что *NAC* может усиливать фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфнонуклеаров [25]. В исследовании *A. Vecchiarelli и соавт.* [23] стимулирующее действие *NAC* на иммунные клетки было продемонстрировано при исследовании способности моноцитов больных с ХОБЛ фагоцитировать *Candida albicans*. В другом исследовании бактериологическая эффективность макрофагов и полиморфнонуклеаров выявлена против золотистого стафилококка после инкубации с определенными концентрациями *NAC* (1, 10, 100 мг/л) [24]. Добавление *NAC* в более высокой концентрации (100 мг/л) приводило к значительному усилению бактериолитической активности полиморфнонуклеаров ($p < 0,05$). Отмечено также, что применение *NAC* достоверно снижает в исследовании *in vitro* адгезивные свойства *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к клеткам слизистой полости рта, что указывает на способность препарата снижать возможность бактерий прилипать к слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

Поскольку при бактериальных заболеваниях респираторной системы применение муколитиков, как правило, сочетается с приемом антибиотиков, фирмой "Zambon Group" выпускается комбинация *NAC* и антибиотика тиамфеникола (Флуимуцил-антибиотик ИТ). Существует обширная литература, посвященная применению этого препарата при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. В целом отмечается, что взаимодействие двух субстанций не приводит к какому-либо отрицательному эффекту в виде нарушения всасывания, распределения в тканях организма и токсичности. Тиамфеникол проявляет активное действие в отношении большинства штаммов инфекций дыхательных путей, в том числе *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*. Длительное использование препарата не рекомендуется, но применение антибиотика в течение 5,4 сут (минимально 2,5 сут, максимально 7,5 сут) не приводит к серьезным побочным реакциям. Более того не отмечено непереносимости антибиотика [26,27].

Клинические исследования

Эффективность *NAC* как муколитика, применяемого в ингаляциях или инстилляциях, исследовалась в ряде исследований. Как 10%, так и 20% раствор *NAC* снижает вязкость слизистой и гнойной мокроты при таких заболеваниях, как хронический бронхит, муковисцидоз, ателектазы, вызванные обструкцией дыхательных путей, легочные осложнения после хирургических вмешательств и анестезии у детей и взрослых. *Webb* [33], исследовав эффективность *NAC* у 500 пациентов и более, показал, что препарат обеспечивает легкое откашливание трахеобронхиального секрета у больных в послеоперационном периоде, что снижает необходимость использования эндотрахеальных аспираций. Сообщается об успешном использовании *NAC* при бронхоскопических санациях у детей и взрослых с хроническими заболеваниями легких и ателектазами [34–36]. Однако, чтобы устранить некоторые неудобства местного использования *NAC*, такие как сложность достижения периферических дыхательных путей в плохо вентилируемых зонах или риск возникновения бронхоспазма у больных с гиперреактивностью бронхов, а также необходимость использования ингаляционной аппаратуры, используется системное введение *NAC*.

Сообщают об эффективности *NAC* при внутримышечном и внутривенном введении в дозе 300 мг 2 раза в день или 500 мг 1 раз в день в течение 6 дней у больных острым и хроническим бронхитом [37, 38]. Эффективность приема внутрь *NAC* при различных заболеваниях легких была показана в серии исследований как коротких, так и пролонгированных. Отмечаются 2 типа эффектов: "ранний" проявляется в первые 2 нед лечения, характеризуется увеличением объема мокроты и ее разжижением и более поздний, связанный со снижением секреции вследствие стихания активности бронхолегочного процесса, что наблюдается в течение 6-месячного периода [39]. Есть сведения об успешном применении *NAC* в дозе 100–300 мг в день при лечении острых бронхолегочных заболеваний у детей [40,41]. Результаты исследований показывают, что *NAC* (один или в ассоциации с антибиотиками) разжижает мокроту, облегчает откашливание и способствует уменьшению кашля и ликвидации симптомов бронхолегочного процесса. По сравнению с бромгексином препарат более эффективен [42]. У больных хроническим бронхитом использование *NAC* в дозе 200 мг 2 раза в день в течение 4 нед не только снижает вязкость мокроты и облегчает кашель, но и улучшает показатели функции легких [43]. Два открытых исследования у 294 и 248 больных, получавших лечение в течение 2 мес, показали эффективность *NAC* в снижении вязкости мокроты и облегчении откашливания, снижении интенсивности кашля. Переносимость препарата была удовлетворительной [44,45].

Определенный интерес представляют результаты длительного использования *NAC*. В трех исследованиях, проведенных двойным слепым методом с плацебо контролем, было показано значительное улучшение симптомов заболевания и снижение частоты обострений бронхита после курса лечения *NAC* в течение 6 мес в дозе 200 мг 2 раза в день [46]. У больных с тяжелыми проявлениями бронхообструктивного синдрома также отмечалась тенденция к снижению частоты обострений, но различия не были достоверными [47]. В исследовании *Sanguinetti* [48], проведенном двойным слепым методом с плацебо контролем применение *NAC* в дозе 600 мг в день в течение 6 мес (зимний период) у больных хроническим бронхитом достоверно привело к снижению частоты обострений заболевания по сравнению с контрольной группой. Улучшение состояния больных сопровождалось улучшением показателей внешнего дыхания. О положительном эффекте препарата при хроническом бронхите сообщается и в других исследованиях [49,50,67].

NAC успешно использовался у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, способствуя эффективному удалению элементов депонированной пыли из бронхолегочного аппарата в отдаленные после воздействия сроки, а также снижению интенсивности окислительных процессов в фагоцитах бронхоальвеолярного пространства [51].

Несомненный интерес представляет количественный систематический обзор, подготовленный *Stey и соавт.* [52], посвященный эффективности *NAC* при хроническом бронхите. Авторы отобрали 39 исследований, отвечающих критериям доказательной медицины, и пришли к выводу, что применение *NAC* внутрь в течение 3–6 мес статистически достоверно снижает риск обострений заболевания и значительно улучшает клиническую симптоматику. Аналогичные данные получены группой исследователей *Bandolier, University of Oxford UK*. Используя методы *evidence based medicine*, авторы подтверждают эффективность *NAC* у больных хроническим бронхитом (*Internet version*).

Об эффективности *NAC* при ХОБЛ существуют противоречивые сведения. В ряде исследований показано, что применение препарата улучшает состояние больных ХОБЛ. Субъективно это проявляется облегчением откашливания мокроты вследствие ее разжижения, увеличением объема и снижением вязкости. Также показано, что длительное применение *NAC* при ХОБЛ приводит к снижению частоты и уменьшению длительности обострения [53,54,58]. Дискутируется вопрос, с чем связан механизм, приводящий к такому эффекту. Полагают, что он связан с непосредственным муколитическим эффектом *NAC* и улучшением МТ. Существуют также доказательства, что антиоксидантный эффект *NAC* играет не менее важную роль. Это основано на наблюдении, что ионизированный глицерол, муколитик без антиокси-

дантных свойств, клинически менее эффективен, чем НАС, муколитик с антиоксидантными свойствами. Ионизированный глицерол улучшает клинические симптомы при ХОБЛ, но в отличие от НАС не влияет на частоту обострений. Снижение частоты обострений, возможно, связано со снижением степени бактериальной колонизации дыхательных путей при хроническом бронхите после лечения НАС [56].

В исследовании *Lundback и соавт.* [57] показано, что снижение FEV₁ у больных ХОБЛ, длительно получавших НАС в дозе 600 мг/сут, меньше, чем в контрольной группе. Этот эффект в основном наблюдался у лиц старше 50 лет. В обеих группах больные получали бронходилататоры и кортикостероиды. Эффект НАС был подтвержден через 5 лет наблюдения за больными. Эти данные подтверждают, что длительное использование НАС при ХОБЛ может приводить к улучшению состояния и качества жизни больных и снижению частоты и тяжести обострений. Подтверждено, что длительное применение НАС приводит к улучшению функции легких у больных.

Сообщают в литературе о положительном эффекте НАС при других респираторных заболеваниях, например, респираторном дистресс-синдроме [59], фибризирующем альвеолите [60], раке легкого [55].

Известно влияние НАС на течение респираторных вирусных инфекций. В рандомизированном двойном слепом мультицентровом исследовании применения НАС в дозе 1200 мг в день в течение 6 мес была показана способность препарата снижать частоту заболевания гриппом [61].

Безопасность

Вопросы переносимости препарата широко освещаются в исследованиях, посвященных НАС. При использовании ингаляций 20% раствора местные эффекты в виде тошноты и стоматита отмечены менее чем у 2% больных. У некоторых восприимчивых больных, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов, НАС может вызвать бронхоспазм различной степени выраженности, который обычно быстро купируется приемом бронходилататоров [62]. Клинические исследования последствий длительного приема НАС в высоких дозах по специальным показаниям (например, при отравлении парацетамолом или меконияльным илеусе) показали, что препарат хорошо переносится не только при внутривенном введении, но и при приеме внутрь. Не отмечено желудочно-кишечных изменений даже при применении НАС в дозе 12 г в сутки в течение нескольких месяцев при меконияльном илеусе [63]. У больных с респираторными заболеваниями частота побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не чаще, чем при приеме плацебо. Побочные эффекты обычно проявляются в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта, таких как изжога, тошнота, диспепсия, диарея и редко рвота. Эндоскопические и гистологи-

ческие исследования показали, что прием НАС внутрь больными с заполненным желудком не приводит к каким-либо патологическим изменениям [64].

Взаимодействию НАС с другими лекарствами также было посвящено несколько исследований. Сочетание аэрозольных форм НАС и изопроterenола дало положительный результат в отношении функции внешнего дыхания и вязкости мокроты у больных бронхиальной астмой [65]. Аналогичные данные получены в отношении тербуталина [66] и других β_2 -агонистов. Исследование взаимодействия НАС, применяемого внутрь с антибиотиками, показало, что препарат не влияет на биодоступность амоксициллина и доксициклина и слегка снижает абсорбцию цефалексина [68]. Применение НАС с эритромицином значительно повышает абсорбцию последнего и почти не влияет на биодоступность ампициллина [69].

Есть сообщения, что при лечении НАС могут отмечаться ложноположительные реакции на кетоны в моче. Известно также, что препарат обладает свойством элиминировать цинк и медь, поэтому при длительном приеме НАС эти минералы должны добавляться [10].

Отсутствуют указания на специальные предосторожности при применении НАС у детей. Сообщается об успешном использовании препарата у детей больных муковисцидозом [70,71] и другими бронхолегочными заболеваниями [40,41]. В последнее время много внимания уделяется применению препарата в педиатрической практике как антидота при отравлении парацетамолом (ацетаминофен) и предотвращении поражения печени при этом состоянии [72-75].

Таким образом, почти 30-летний опыт использования НАС в клинической практике указывает, что препарат обладает широкими терапевтическими возможностями, включая муколитическое и антиоксидантное действие, он достаточно эффективен и безопасен. НАС является золотым стандартом при лечении отравлений парацетамолом, оказывает положительный эффект как антидот при отравлении тяжелыми металлами. Будущие исследования, возможно, расширят сферу применения этого лекарственного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sheffner A.L. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1963; 106: 298-310.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. М.; 2002; вып. 9.
3. Ziment I. Acetylcysteine: a drug that is much more than a mucokinetic. Biomed. and Pharmacother. 1988; 42: 513-520.
4. De Caro L., Ghizzi A., Costa R. et al. Pharmacokinetics and bioavailability of oral acetylcysteine in healthy volunteers. Arzneimittel-Forsch. 1989; 39: 382-385.
5. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 217-222.
6. De Vries N., De Flora S. N-acetyl-L-cysteine. J. Cell Biochem. 1993; 17F: S270-S277.

7. Issels R.D., Nagele A., Eckert K.G., Wilmanns W. Promotion of cystine uptake and its utilization for glutathione biosynthesis induced by cysteamine and N-acetylcysteine. *Biochem. Pharmacol.* 1988; 37: 881-888.
8. De Flora S., Bannicelli C., Camoirano A. et al. In vivo effects of N-acetylcysteine on glutathione metabolism and on the biotransformation of carcinogenic and/or mutagenic compounds. *Carcinogenesis* 1985; 6: 1735-1745.
9. Nakata K., Kawase M., Ogino S. et al. Effects of age on levels of cysteine, glutathione and related enzyme activities in livers of mice and rats and an attempt to replenish hepatic glutathione level of mouse with cysteine derivatives. *Mech. Ageing Dev.* 1996; 90: 195-207.
10. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Alt. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114-127.
11. Pratt S., Ioannides C. Mechanism of the protective action of N-acetylcysteine and methionine against paracetamol toxicity in the hamster. *Arch. Toxicol.* 1985; 57: 173-177.
12. Baier J.E., Neumann H.A., Moeller T. et al. Radiation protection through cytokine release by N-acetylcysteine. *Strahlenther. Onkol.* 1996; 172: 91-98.
13. Devlin J., Ellis A.E., McPeake J. et al. N-acetylcysteine improves indocyanine green extraction and oxygen transport during hepatic dysfunction. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 236-242.
14. Irvani M. E. et al. N-acetylcysteine and mucociliary activity in mammalian airways. *Drug Res.* 1987; 28: 250-254.
15. Davis S.S., Deverell L.C. Rheological factors in mucociliary clearance: the assessment of mucotropic agents using in vitro model. *Mod. Probl. Paediatr.* 1977; 19: 207-232.
16. Sheffner A.L. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1963; 106: 298-310.
17. Allegra L. et al. Compromissione del trasporto mucociliare indotta dall'ozono e sua prevenzione con N-acetilcisteina. *Am. J. Med.* 1984; 91 (suppl. 3C): 67-71.
18. Mereto G.C. et al. Alveolar surfactant in lungs of operated patients after acetylcysteine treatment. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 160-161.
19. Herwaarden C.L.A., Bast A., Dekhuijzen P.N.R. The role of N-acetylcysteine in the treatment of COPD: experimental studies. In: Herwaarden C.L.A. et al., eds. *COPD: diagnosis and treatment*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1996. 118-122.
20. 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: correlation to effects on cellular variables. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 832-838.
21. 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. *Ibid.* 645-650.
22. 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 vivo. *J. Free Radic. Biol. Med.* 1986; 2: 119-127.
23. Vecchiarelli A. et al. Macrophage activation by N-acetylcysteine in COPD patients. *Chest* 1994; 105: 806-811.
24. Oddera S. et al. N-acetylcysteine enhances in vitro the intracellular killing of *Staphylococcus aureus* by human alveolar macrophages and blood polymorphonuclear leukocytes and partially protects phagocytes from self-killing. *J. Lab. Clin. Med.* 1994; 124: 293-301.
25. Riise G.C. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 94-101.
26. Niederman M.S., Rafferty T.D., Sasaki C.T. et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 85-90.
27. Балясинская Г.Л., Минасян В.С., Качкаева Е.Д. Опыт применения ринофлуимуцила и флуимуцила антибиотика при лечении синуситов у детей. В кн.: Богомилский М.Р. (ред.) *Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов*. Интернет-публикация, сайт www.zambon.ru.
28. Grassi C. et al. Use of a modified thromboelastograph to evaluate effects of acetylcysteine on sputum. *Respiration* 1977; 34: 100-104.
29. Lieberman J. Measurement of sputum viscosity in a cone-plate viscometer. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 97: 662-672.
30. Todisco T. et al. Effects of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66 (suppl. 139): 136-141.
31. Olivieri A. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Ibid.* 142-145.
32. Millar A.B. et al. Effects of oral N-acetylcysteine on mucus clearance. *Br. J. Dis. Chest* 1985; 79: 262-266.
33. Webb W. R. et al. Acetylcysteine as a mucolytic agent in clinical practice. *Clin. Med.* 1964; 9: 1531-1539.
34. Perruchoud A. et al. Atelectasis of the lung: bronchoscopic lavage with acetylcysteine. Experience in 51 patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 163-168.
35. Дуганов В.К., Дмитриев Ю.К., Яськов А.И., Филатова Е.Г. Лечебная фибробронхоскопия при острых бронхолегочных заболеваниях и обострении хронических бронхолегочных заболеваний. Интернет-публикация. 2001; сайт: www.zambon.ru.
36. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1993.
37. Grassi C. et al. Clinical evaluation of systemic acetylcysteine by different routes of administration. *Curr. Ther. Res.* 1973; 15: 165-179.
38. Henneghien C. Study of N-acetylcysteine (NAC) by oral or intravenous administration in chronic bronchitis. *Ibid.* 1983; 34: 750-756.
39. Menozzi D., Debbia F. Sull'impiego dell'acetilcisteina per via orale nella pratica chirurgica. *Minerva Chir.* 1974; 29: 851-858.
40. Bellomo G. et al. Studio comparativo dell'efficacia dell'acetilcisteina per via orale ed intramuscolare nelle affezioni respiratorie acute in pediatria. *Minerva Pediatr.* 1973; 25: 844-849.
41. Biscatti G. et al. Ricerca controllata sugli effetti clinici dell'acetilcisteina per via orale nelle infezioni respiratorie in pediatria. *Ibid.* 1972; 24: 1075-1084.
42. Verstreten 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.
43. Aylward M. et al. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balance double-blind trial with placebo control. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 81-89.
44. Tattersall A.B. et al. Acetylcysteine in chronic bronchitis. A study in general practice. *J. Intern. Med. Res.* 1983; 11: 279-284.
45. Tattersall A.B. et al. Irish general practice study of acetylcysteine in chronic bronchitis. *Ibid.* 1984; 12: 96-101.
46. Multicenter Study Group. Long-term oral acetylcysteine in chronic bronchitis. A double-blind controlled study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 93-108.
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. Sanguinetti M. et al. To evaluate the effectiveness of NAC in preventing the recurrence of acute bronchitis in BPCO patients. In: *Associazione Italiano Pneumologi Ospedalieri. XXXIII National Congress*. Turin; 1995. 75.
49. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al. 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.
50. Hansen N.C.G., 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.
51. Чучалин А.Г. (ред.) *Базисная терапия N-ацетилцистеином хронических неспецифических заболеваний легких у ликвида-*

- торов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Метод. рекомендации. М.; 1999.
52. *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.
 53. *Boman G., B  cker 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.
 54. *Parr G.D., Huitson A.* Oral labrol (oral N-acetylcysteine) in chronic bronchitis. *Br. J. Dis. Chest* 1987; 81: 341–348.
 55. *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. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92: 977–986.
 56. *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.
 57. *Lundback B., Lindstrom M., Andersson S. et al.* Possible effect of acetylcysteine on lung function. *Ibid.* 1992; 5 (suppl. 15): 895.
 58. *Snow V. et al.* The evidence base for management of acute exacerbation of COPD. *Chest* 2001; 119 (4): 1185–1189.
 59. *Bernard G.R., Wheeler A.P., Arons M.M. et al.* A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Ibid.* 1997; 112: 164–172.
 60. *Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al.* Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
 61. *De Flora S. et al.* Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated with long term NAC treatment: report of the NACIS study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1535–1541.
 62. *Chodosh S.* Safety of acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl. 111): 169.
 63. *Hodson M.E. et al.* Meconium ileus equivalent in adults with cystitis fibrosis of pancreas. A report of cases. *Br. Med. J.* 1976; 2: 790–791.
 64. *Maini U. et al.* Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (suppl.111): 147–150.
 65. *Grater W.C., Cato A.* Double-blind study of acetylcysteine-isoproterenol in non-hospitalized patients patient with asthma. *Curr. Ther. Res.* 1973; 15: 660–671.
 66. *Stiksa G. et al.* Effects of inhaled N-acetylcysteine in combination with terbutaline. *Eur. J. Respir. Dis.* 1984; 65: 278–282.
 67. *Minette A.* Clinical effects of mucolytic associated with bronchodilators in treating exacerbation of chronic bronchitis in coal miners. *Rev. Inst. Hyg. Mines* 1982; 37: 112–119.
 68. *Lualdi P., Marca G.* Effect de la N-acetylcysteine orale sur la biodisponibilit   des antibiotics chagez l'homme. *Ars Med. (Liestal)* 1979; 34: 761–769.
 69. *Paulsen O. et al.* No effect of oral N-acetylcysteine on the bioavailability of erythromycin and bacampicillin. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 171–175.
 70. *Кадырова Р.* Терапевтическая эффективность муколитических препаратов при разных методах их введения в комплексном лечении муковисцидоза у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1984.
 71. *Капранов Н.И., Волков И.К., Зоирова Р.* Исследование вязкости мокроты для оценки эффективности муколитической терапии детей больных муковисцидозом. *Вопр. охр. мат.* 1985; 2: 12–15.
 72. *Alonso E.M., Sokol R.J., Hart J. et al.* Fulminant hepatitis associated with centrilobular hepatic necrosis in young children. *J. Pediatr.* 1995; 127: 888–894.
 73. *Penna A.C., Dawson K.P., Penna C.M.* Is prescribing paracetamol "pro re nata" acceptable? *J. Paediatr. Child Hlth* 1993; 29: 104–106.
 74. *Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., Dyher K.S. et al.* 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am. J. Emerg. Med.* 1998; 16: 443–497.
 75. *Acetaminophen toxicity in children.* American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. *Pediatrics* 2001; 108 (4): 1020–1024.

Поступила 27.02.02

Новое о лекарственных препаратах

M.Jones, I.Shaw, S.Ferrazzi, A.Eggleston

ЛЕВОФЛОКСАЦИН И НОВЫЕ МАКРОЛИДЫ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ: СТАТИСТИЧЕСКИЙ МЕТААНАЛИЗ

Ежегодно регистрируют примерно 4 млн случаев внебольничной пневмонии. Число рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивалась эффективность макролидов и хинолонов у больных внебольничной пневмонией, не велико. Для оценки эффектов лечения в различных исследованиях может быть использован не прямой сравнительный метаанализ.

Цель работы — сравнить клиническую эффективность и безопасность ряда новых макролидов и

фторхинолона левофлоксацина при лечении внебольничной пневмонии с помощью метаанализа.

В электронных базах данных *Medline* и *Embase* провели поиск рандомизированных контролируемых исследований (с 1989 г. по июнь 1999 г.), в которых для лечения внебольничной пневмонии применяли следующие антибиотики по крайней мере в одной группе больных: левофлоксацин, азитромицин, кларитромицин и диритромицин. Отбор данных производился двумя независимыми исследователями с