

Применение высоких доз N-ацетилцистеина у пациентов со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HIACE

Источник: Tse H.N., Raiteri L., Wong K.Y. et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD. The 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. CHEST 2013; 144 (1): 106–118.

High doses of N-acetylcysteine in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: results of 1-year randomized double-blind placebo-controlled HIACE study

Key words: stable chronic obstructive pulmonary disease, high doses, N-acetylcysteine, antioxidants, small airways, exacerbation rate, HIACE study.
Ключевые слова: стабильная ХОБЛ, высокие дозы, N-ацетилцистеин, антиоксиданты, мелкие дыхательные пути, частота обострений, исследование HIACE.

Муколитические и антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина (NAC) могут оказать благоприятный эффект при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако в клинических исследованиях этот эффект не был подтвержден, что, возможно, объясняется или недостаточными дозами NAC, или использованием неадекватных параметров оценки.

Целью исследования HIACE (*The Effect of High Dose N-acetylcysteine on Air Trapping and Airway Resistance of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – a Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial*) было изучение эффекта высоких доз NAC в дополнение к стандартной терапии у пациентов со стабильной ХОБЛ. Установлено, что лечение пациентов со стабильной ХОБЛ высокими дозами NAC в течение 1 года привело к достоверному улучшению функции мелких дыхательных путей и снижению числа обострений.

Дисбаланс в системе "оксиданты–антиоксиданты" играет ключевую роль в патогенезе ХОБЛ. Табакокурение – основная экзогенная причина окислительного стресса при ХОБЛ – стимулирует активность эластазы и индуцирует апоптоз, что приводит к повреждению паренхимы легких и развитию эмфиземы [1]. Кроме того, оксиданты также активируют транскрипционные факторы и передачу клеточного сигнала и инициируют экспрессию провоспалительных генов, приводя к выраженному воспалению в легочной ткани и системному воспалению [2].

Пероральный NAC – муколитический препарат, обладающий прямыми и непрямыми антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, которые могут оказать благоприятный эффект при ХОБЛ [3]. Прямое антиоксидантное действие NAC связано с нейтрализацией активных форм кислорода, а не прямое действие обусловлено тем, что NAC выступает в роли предшественника восстановлен-

ного глутатиона (GSH). NAC может восстанавливать нарушенный баланс в системе "оксиданты–антиоксиданты" в клетке, прерывает воспалительный каскад при ХОБЛ за счет ингибирования передачи клеточного сигнала и подавления экспрессии провоспалительных генов [4–6].

В предыдущих исследованиях клинические эффекты регулярного лечения NAC у больных с хроническим бронхитом и ХОБЛ были нестабильными. Систематические обзоры [7, 8] показали, что NAC может снижать частоту обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. В отличие от них, рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое 3-летнее исследование BRONCUS (*Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study*) [9] не смогло доказать положительное влияние NAC на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и частоту обострений ХОБЛ. Такая нестабильность результатов, вероятно, связана с недостаточной дозой NAC (≤ 600 мг в сутки) [3] и / или выбором некорректных конечных показателей, таких как ОФВ₁ – маркера, нечувствительного к состоянию мелких дыхательных путей и "воздушных ловушек" и плохо коррелирующего с такими симптомами, как одышка и переносимость физической нагрузки [10].

Для изучения возможного дозозависимого антиоксидантного и противовоспалительного эффектов NAC при ХОБЛ и его влияния на легочную функцию в данном исследовании были использованы более высокие дозы NAC и более чувствительные к состоянию мелких дыхательных путей параметры: средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75 % форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ (СОС_{25–75%}), а также метод форсированных осцилляций (МФО). Оба метода являются простыми, неинвазивными способами оценки состояния мелких дыхательных путей. Измерение СОС_{25–75%} – это недорогой метод оценки усредненного потока в сред-

ней части ФЖЕЛ [11, 12]. МФО – удобный метод оценки механики дыхания (резистивного сопротивления – резистанса и реактивного сопротивления – реактанса) посредством воздействия источника внешних колебаний воздуха во время спокойного дыхания [13]. В отличие от традиционной спирометрии (например, ОФВ₁), которая преимущественно выявляет ограничение воздушного потока в крупных дыхательных путях, МФО способен дифференцировать поток в мелких и крупных дыхательных путях благодаря изменению частоты осцилляций (мультичастотный МФО) [13, 14]. Кроме того, показано, что МФО более чувствительно, чем спирометрия, реагирует на терапевтические вмешательства [15].

Через 1 год в группе НАС было зарегистрировано достоверное увеличение СОС_{25–75%} ($p = 0,037$) и сопротивления дыхательных путей, значимое снижение частоты обострений (0,96 vs 1,71 обострения в год в группе плацебо; $p = 0,019$) и госпитализаций (0,5 vs 0,8 госпитализации в год в группе плацебо; $p = 0,196$). Не было получено значимых различий между группами по Модифицированной шкале одышки Медицинского исследовательского совета (mMRC), Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и 6-минутному шаговому тесту (6-МШТ). Серьезные побочные эффекты лечения в исследовании не отмечены.

Это первое исследование, выполненное в Китае, с участием больных со стабильной ХОБЛ, в котором оценивали влияние высоких доз НАС (600 мг 2 раза в сутки) на состояние малых дыхательных путей с помощью МФО.

Материалы и методы

Дизайн и методы исследования

НИАСЕ ("Влияние высоких доз N-ацетилцистеина на "воздушные ловушки" и сопротивление дыхательных путей при ХОБЛ") – двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование длительностью 1 год, выполненное в госпитале Kwong Wah в Гонконге [16]. Исследование было согласовано с Этическим комитетом (Kowloon-West-Cluster Clinical Research Ethical Committee, Hospital Authority, Hong Kong, KWC-REC reference: KW / EX-09-140).

Набор пациентов в исследование проводился в клинике ХОБЛ с 1 марта 2010 г. по 28 февраля 2011 г. Включались больные в возрасте 50–80 лет со стабильной ХОБЛ и постбронходилатационным (пост-БД) соотношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7. Из 133 пациентов в исследование были включены 120 (из них 93,2 % – мужчины; средний возраст – 70,80 ± 0,74 года; ОФВ₁ – 53,9 ± 2,0 %_{долж.}). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

После 4-недельного вводного периода больные были рандомизированы в 2 группы: для лечения НАС в дозе 600 мг 2 раза в сутки или плацебо. Исходные характеристики в обеих группах были сопоставимы. Исходно и каждые 16 нед. в течение 1 года оценивали легочную функцию, клинические симп-

томы, одышку по модифицированной шкале *Medical Research Council* (MRC), качество жизни (КЖ) – по SGRQ и 6-МШТ, а также частоту обострений и госпитализаций.

При развитии обострения пациенты получали соответствующее лечение и вступали в исследование через 4 нед. после его купирования. Если больные принимали стандартные муколитики, их отменяли во время вводного периода.

Критериями исключения из исследования были наличие сопутствующей легочной патологии – интерстициальные заболевания легких или активные инфекции (например, туберкулез), невозможность сотрудничества и случаи, когда выраженная одышка не позволяла провести исследование легочной функции. Также исключались пациенты, длительно находившиеся на вспомогательной двухуровневой вентиляции или длительной кислородотерапии по поводу хронической дыхательной недостаточности и пациенты с низкой комплаентностью и нежеланием участвовать в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Рандомизация и слепой дизайн

После 4-недельного вводного периода пациенты с ХОБЛ в рандомизированном порядке получали либо 600 мг НАС 2 раза в день, либо плацебо. Для соблюдения слепого дизайна НАС и плацебо имели одинаковый внешний вид (1 шипучая таблетка 600 мг). Пациенты и врачи-исследователи не обладали информацией о лечении в течение всего периода исследования. Подробности рандомизации и терапии

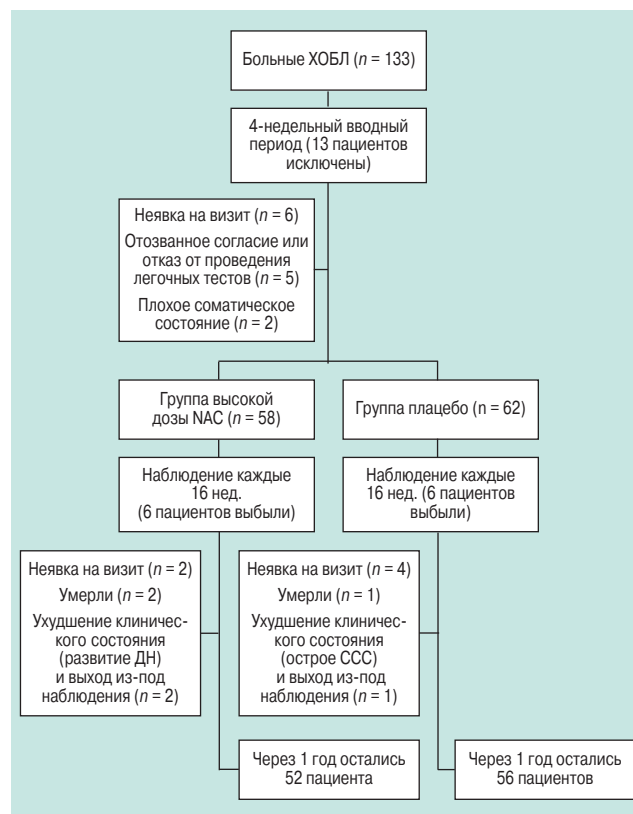


Рис. 1. Схема дизайна исследования

Примечание: ДН – дыхательная недостаточность; ССС – сердечно-сосудистое событие.

были известны только 3-й стороне. Включенные в исследование пациенты находились под обычным наблюдением лечащего врача, а НАС или плацебо назначались в дополнение к стандартной лекарственной терапии ХОБЛ (в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по ХОБЛ – GOLD) [17].

Конечные показатели

Исследователи мониторировали состояние пациентов каждые 16 нед. в амбулаторных условиях. Основными конечными показателями были показатели функции мелких дыхательных путей: $\text{СОС}_{25-75\%}$ и параметры МФО. Также оценивались и другие спирометрические показатели: емкость вдоха ($E_{\text{вд}}$), ОФВ₁, ФЖЕЛ.

Дополнительными конечными показателями были частота обострений ХОБЛ (которые диагностировали при наличии 2 из следующих симптомов: усиление одышки, увеличение объема или "гнойности" мокроты), частота госпитализаций по причине обострения ХОБЛ, выраженность одышки mMRC и КЖ (по SGRQ). Для использования вопросника SGRQ было получено разрешение.

Перед началом исследования путем анкетирования собирали информацию о демографических характеристиках (возраст, пол), принимаемых лекарственных препаратах, сопутствующих заболеваниях. Также регистрировали степень одышки по шкале mMRC, параметры легочной функции, баллы SGRQ, результаты 6-МШТ. Симптомы регистрировались во время каждого визита (каждые 16 нед.). Врач оценивал выполнение врачебных назначений (комплаенс) путем подсчета оставшихся таблеток. При хорошем комплаенсе пациент выполнял > 70 % назначений. Во время визитов регистрировались побочные эффекты, эпизоды обострений и изменения в текущей терапии. Спирометрия, МФО, оценка по SGRQ и 6-МШТ проводились на 0-й, 16-й и 52-й неделях.

Легочная функция

Для оценки легочной функции во время исследования использовались спирометрия и МФО. Обе методики выполнялись обученным средним медперсоналом.

Спирометрия выполнялась с использованием оборудования *Spirobank-G (Medical International Research USA Inc.)*. Спирометрические показатели (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, % ОФВ₁, $\text{СОС}_{25-75\%}$ и $E_{\text{вд}}$) измерялись в соответствии со стандартами Американского торакального общества [18]. Использовались должные значения для китайской популяции.

Для оценки исходной легочной функции выполняли спирометрию и бодиплетизмографию (*MedGraphics Elite Series Pletismograph; Medical Graphics Corp*). Показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, $\text{СОС}_{25-75\%}$ и $E_{\text{вд}}$, полученные при спирометрии и при бодиплетизмографии, сравнивали методами корреляционного анализа и Бланда–Альтмана для валидизации использования спирометра *Spirobank-G*.

Метод форсированных осцилляций. Сопротивление дыхательных путей измеряли МФО с использованием *i2m (Chesst mt VI)* с носовым зажимом и загубником для стабилизации положения языка пациента. Параметры механики дыхания измерялись с помощью многочастотных (4–48 Гц) волн синусоидальной формы, при этом пациент находился в положении сидя и обеими руками поддерживал щеки для уменьшения утечки воздуха. Оборудование калибровали перед каждым измерением в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [20]. Учитывали только измерения с минимальной когерентной функцией 95 % и рассчитывали среднее из 3 технически удовлетворительных измерений. Использовали следующие параметры МФО: резонансную частоту (FRes), частоту, при которой реактивное сопротивление (реактанс) равно нулю, частотную зависимость (FDep), наклон кривой резистивного сопротивления (резистанса) к частоте осцилляций, резистанс при частоте 6 Гц, и реактанс при частоте 6 Гц.

Статистические методы

Размер выборки рассчитывался с учетом 20%-ного повышения показателей МФО (резистанса и реактанса) в группе НАС по сравнению с плацебо, с ошибкой $\alpha = 0,05$ и мощностью исследования 0,8. Должные значения стандартных отклонений для резистанса и реактанса были взяты из предыдущего исследования [21]. Таким образом, минимальный рассчитанный размер выборки для данного исследования составил 86 пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программы *SPSS v. 20.0 (IBM)*. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего.

Все статистические тесты с проверкой гипотезы были двусторонними. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Различия между группами до начала исследования оценивались с помощью критерия Стьюдента или χ^2 -теста. Изменения показателей легочной функции и других непрерывных показателей анализировали с помощью парного t-теста и анализа вариативности повторных измерений для выявления статистически достоверных различий между группами по динамике легочной функции в различные временные точки.

Результаты

Выборка больных

Из 133 отобранных больных ХОБЛ 13 были исключены во время вводного периода (см. рис. 1): 8 пациентов отозвали свое согласие, 4 пациента вышли из-под наблюдения, 1 пациент отказался от исследования легочной функции. Из оставшихся 120 пациентов 58 получали высокие дозы НАС и 62 – плацебо. В течение 1 года наблюдения 12 пациентов вышли из-под наблюдения и 108 завершили исследование (52 больных в группе НАС и 56 больных в группе плацебо).

Исходная характеристика пациентов

Исходно между группами не было значимых различий (демографическая характеристика пациентов суммирована в табл. 1). Частота обострений ХОБЛ и госпитализаций за предшествующий год также были сопоставимы. Большинство пациентов — люди старшего возраста, мужчины, бывшие курильщики со среднетяжелой и тяжелой стадией ХОБЛ (табл. 1, 2). Аналогичным было соотношение больных, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), длительно действующие агонисты мускариновых рецепторов (ДДМА) и комбинацию иГКС с длительно действующими β -агонистами (ДДБА).

Таблица 1
Исходная демографическая характеристика больных ХОБЛ в группах НАС и плацебо

Демографическая характеристика	Группа высокой дозы НАС, n = 58	Группа плацебо, n = 62	p
Возраст, M \pm SE, годы	71,0 \pm 1,08	70,8 \pm 1,05	0,89 (НД)
Пол:			
мужчины	93,1 (54 / 58)	93,5 (58 / 62)	1,00 (НД)
женщины	6,9 (4 / 58)	6,5 (58 / 62)	
Масса тела, M \pm SE, кг	59,5 \pm 1,55	58,3 \pm 1,51	0,58 (НД)
Рост, M \pm SE, см	161,2 \pm 0,88	159,8 \pm 0,78	0,49 (НД)
ИМТ, M \pm SE, кг / м ²	22,8 \pm 0,52	22,8 \pm 0,52	0,94 (НД)
Статус курения:			
курильщики	25,9 (15 / 58)	21,0 (13 / 62)	0,56 (НД)
бывшие курильщики	74,1 (43 / 58)	79,0 (49 / 62)	
Одышка по шкале mMRC*, медиана	2 (1,2)	2 (1,2)	0,14 (НД)
0	3,4 (2 / 58)	0 (0 / 62)	
1	17,2 (10 / 58)	11,3 (7 / 62)	
2	44,8 (26 / 58)	62,9 (39 / 62)	
3	34,5 (20 / 58)	25,8 (16 / 62)	
4	0 (0 / 58)	0 (0 / 62)	
Стадия ХОБЛ по GOLD, медиана (разброс)	2 (2,3)	2 (2,3)	0,65 (НД)
I	17,2 (10 / 58)	19,4 (12 / 62)	
II	41,4 (24 / 58)	38,7 (24 / 62)	
III	31,1 (18 / 58)	37,1 (23 / 62)	
IV	10,3 (6 / 58)	4,8 (3 / 62)	
Сопутствующие заболевания	41,4 (24 / 58)	51,6 (32 / 62)	0,35 (НД)
Обострения ХОБЛ за предшествующий год, медиана (разброс)	2 (1,4)	2 (1,4)	0,84 (НД)
Госпитализации в связи с ХОБЛ за предшествующий год, медиана (разброс)	1 (0,3)	1 (0,2)	0,13 (НД)
Медикаментозная терапия, %			
КДБА	98,3	95,2	0,66 (НД)
КДМА	51,7	41,9	0,37 (НД)
иГКС	74,1	83,9	0,28 (НД)
ДДМА	41,4	48,4	0,56 (НД)
ДДБА + иГКС	36,2	33,9	0,94 (НД)

Примечание: здесь и в табл. 2–4: данные представлены в процентах, если не указано иное; M \pm SE — среднее \pm стандартная ошибка среднего; НД — недостаточно; КДБА — короткодействующие β -агонисты; КДМА — короткодействующие агонисты мускариновых рецепторов. ИМТ — индекс массы тела; * — параметры легочной функции измерялись с помощью бодиплетизмографии.

Таблица 2

Исходные параметры легочной функции больных ХОБЛ в группах НАС и плацебо

Параметр	Группа высокой дозы НАС, n = 58	Группа плацебо, n = 62	p
Пре-БД ОФВ ₁ , л	1,17 \pm 0,08	1,16 \pm 0,07	0,94 (НД)
Пре-БД ОФВ ₁ , %	53,4 \pm 3,0	54,3 \pm 2,7	0,83 (НД)
Пре-БД ФЖЕЛ, л	2,31 \pm 0,09	2,32 \pm 0,08	0,92 (НД)
Пре-БД ФЖЕЛ, %	78,3 \pm 2,4	81,3 \pm 2,3	0,36 (НД)
Пре-БД ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	49,6 \pm 1,8	49,1 \pm 1,7	0,83 (НД)
Пост-БД ОФВ ₁ , л	1,32 \pm 0,08	1,25 \pm 0,07	0,56 (НД)
Пост-БД ОФВ ₁ , %	60,6 \pm 3,2	58,6 \pm 2,7	0,64 (НД)
Пост-БД ФЖЕЛ, л	2,51 \pm 0,09	2,52 \pm 0,08	0,93 (НД)
Пост-БД ФЖЕЛ, %	85,60 \pm 2,41	88,00 \pm 2,36	0,47 (НД)
Пост-БД ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	51,10 \pm 1,82	49,00 \pm 1,59	0,38 (НД)
СОС _{25–75%} , л / с	0,54 \pm 0,06	0,54 \pm 0,05	0,99 (НД)
СОС _{25–75%} , %	29,20 \pm 2,76	29,40 \pm 2,47	0,97 (НД)
E _{вд1} , л	1,55 \pm 0,07	1,55 \pm 0,06	0,99 (НД)
E _{вд1} , %	56,7 \pm 2,2	58,00 \pm 2,16	0,66 (НД)
ООЛ, л	3,58 \pm 0,25	3,56 \pm 0,17	0,94 (НД)
ООЛ, %	167,1 \pm 12,0	167,4 \pm 8,4	0,99 (НД)
ОЕЛ, л	6,02 \pm 0,23	6,02 \pm 0,17	0,99 (НД)
ОЕЛ, %	104,9 \pm 4,6	113,2 \pm 6,0	0,28 (НД)
ООЛ / ОЕЛ	0,57 \pm 0,02	0,58 \pm 0,02	0,77 (НД)

Примечание: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка, если не указано иное; пре-БД — пребронходилатация; ООЛ — остаточный объем легких; ОЕЛ — жизненная емкость легких.

Наблюдение

Легочная функция. Спирометрия (*Spirobank-G*): результаты анализа Бланда–Альтмана для ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75%}, E_{вд1} были удовлетворительными. Была также получена тесная линейная корреляция между спирометрическими и плетизмографическими измерениями ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75%}, ($R^2 > 0,9$); линейная корреляция между спирометрическими и плетизмографическими измерениями E_{вд1} была слабее ($R^2 = 0,55$).

СОС_{25–75%} исходно не имел достоверных различий между группами. В течение 1 года наблюдения СОС_{25–75%} достоверно увеличился в группе НАС (с 0,72 \pm 0,07 до 0,80 \pm 0,07 л / с), тогда как в группе плацебо этот показатель остался неизменным (0,679 \pm 0,070 л / с исходно и 0,677 \pm 0,070 л / с — через 1 год) (анализ вариативности повторных измерений, $p = 0,037$), рис. 2а. Как показано на рис. 2б, увеличение СОС_{25–75%} от исходного уровня в группе НАС было значительно больше, чем в группе плацебо как через 16 нед. — на 0,08 (11,6 %) л по сравнению с 0,008 (1,2 %) л, так и через 52 нед. лечения — на 0,08 (11,6 %) л по сравнению с уменьшением на 0,002 (–2,9 %) л. Изменения других спирометрических показателей (ОФВ₁, ФЖЕЛ и E_{вд1}) не имели достоверных различий между группами в течение всего периода исследования (табл. 3).

МФО. Через 1 год наблюдения реактанс значительно улучшился в группе НАС по сравнению с плацебо:

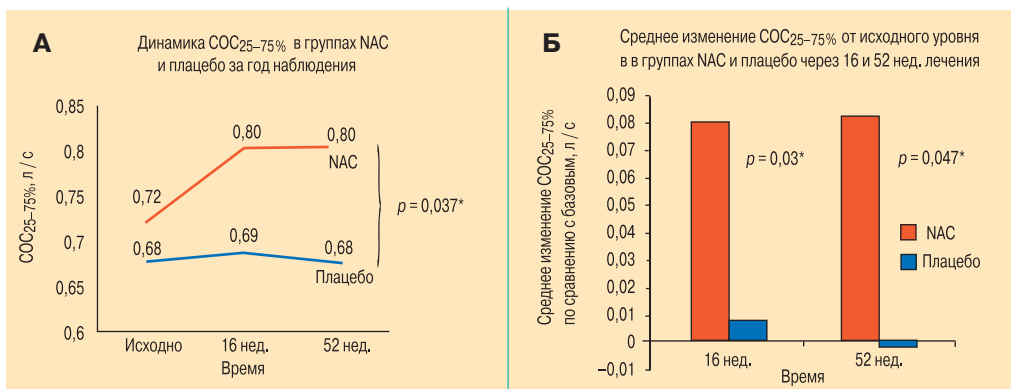


Рис. 2: А – динамика СОС_{25-75%}, л / с в группах NAC и плацебо за год наблюдения; Б – среднее изменение СОС_{25-75%} от исходного уровня в группах NAC и плацебо через 16 и 52 нед. лечения

Таблица 3
Изменение параметров легочной функции (при спирометрии) от исходных значений через 16 и 52 нед. лечения в группах NAC и плацебо

Параметр	Лечение	Изменение на 16-й неделе	p	Изменение на 52-й неделе	p
СОС _{25-75%} , л / с	NAC	+0,080 ± 0,030	–	+0,082 ± 0,030	–
	Плацебо	+0,008 ± 0,020	0,03	-0,002 ± 0,030	0,47*
ОФВ ₁ , л	NAC	+0,12 ± 0,06	–	+0,07 ± 0,33	–
	Плацебо	+0,04 ± 0,03	0,20	+0,05 ± 0,04	0,70
ФЖЕЛ, л	NAC	+0,14 ± 0,06	–	+0,13 ± 0,05	–
	Плацебо	+0,10 ± 0,05	0,59	+0,06 ± 0,06	0,42
Е _{ад} , л	NAC	-0,10 ± 0,07	–	+0,13 ± 0,07	–
	Плацебо	-0,03 ± 0,59	0,83	+0,49 ± 0,08	0,73

Примечание: * – статистически достоверная величина ($p \leq 0,05$).

в группе NAC реактивное сопротивление при 6 Гц увеличилось, тогда как в группе плацебо ухудшилось на +0,48 (+22,3 %) по сравнению с -0,22 (-10,7); $p = 0,04$. FRes также достоверно снизилась в группе NAC по сравнению с плацебо на -5,86 (-21,7 %) по сравнению с -1,03 (-3,7 %); $p = 0,02$ (рис. 3).

Терапия NAC также привела к достоверному улучшению резистанса: FDer улучшился, тогда как в группе плацебо он ухудшился: +0,02 (+25,3 %) по сравнению с -0,04 (-58,3 %); $p = 0,01$. Наблюдалась тенденция к снижению резистивного сопротивления при 6 Гц в группе NAC по сравнению с группой

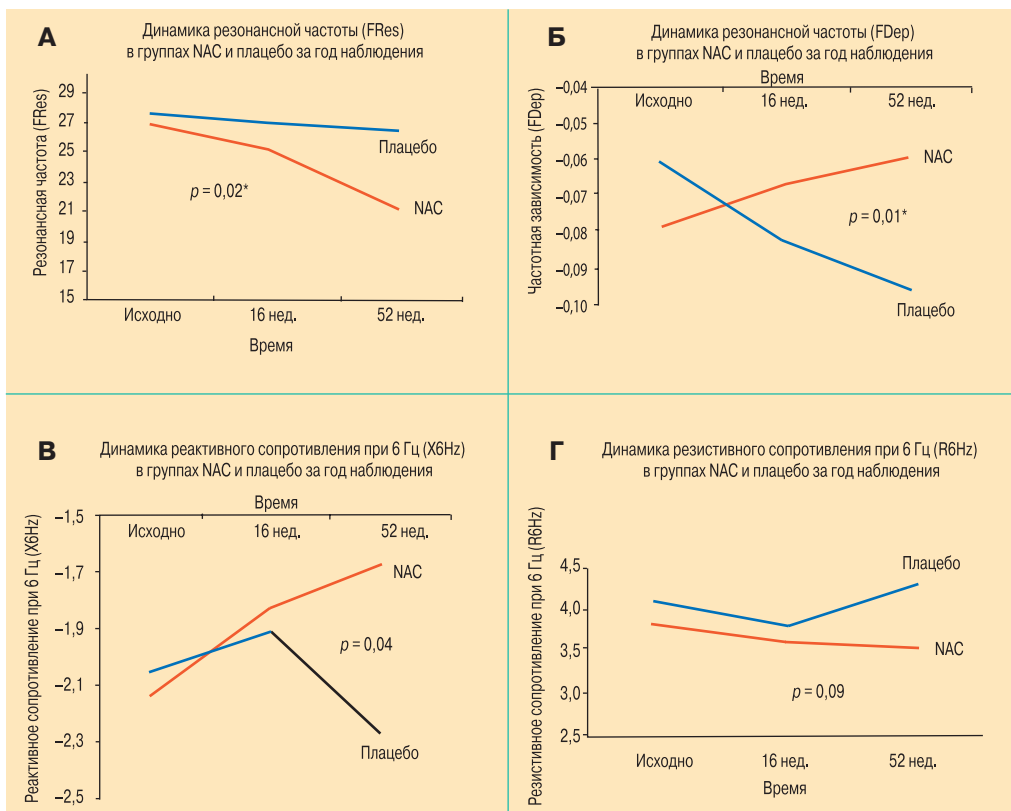


Рис. 3. Динамика параметров МФО за 1 год наблюдения в группах NAC и плацебо. Примечание: на рисунках отображены следующие изменения: (А) FRes ($p = 0,02$); (Б) FDer ($p = 0,01$); (В) реактивного сопротивления при 6 Гц ($p = 0,04$); (Г) резистивного сопротивления при 6 Гц ($p = 0,09$); * – $p < 0,05$.

плацебо, хотя различия не достигли статистической значимости: $-0,29$ ($-7,4\%$) по сравнению с $+0,204$ ($+5\%$); $p = 0,09$ (см. рис. 3).

Частота обострений ХОБЛ. Из 146 зарегистрированных во время исследования случаев обострения ХОБЛ 50 произошли в группе NAC и 96 – в группе плацебо. Средняя частота обострений ХОБЛ в течение 1 года в группе NAC была достоверно ниже, чем в группе плацебо (разница между группами $-0,75$): 0,96 и 1,71 обострений в год соответственно, $p = 0,019$ (рис. 4). Более того, к концу исследования в группе NAC было больше больных без обострений, чем в группе плацебо (53,8 % vs 37,5 %), хотя эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,088$), рис. 5.

Частота госпитализаций вследствие обострения ХОБЛ. Аналогичные результаты были получены и для частоты госпитализаций вследствие обострений ХОБЛ в период исследования, хотя различия не достигли статистической достоверности: из 71 случая госпитализации 26 произошли в группе NAC и 45 – в группе плацебо. В группе NAC были меньше средняя частота госпитализаций (0,5 vs 0,8 в год; $p = 0,196$) и длительность госпитализаций (1,8 vs 4,2 дня в год; $p = 0,08$), рис. 6. Кроме того, отсутствовали достоверные различия между группами по выраженности респираторных симптомов (по шкале mMRC), КЖ (по SGRQ) и переносимости физических нагрузок (6-МШТ), табл. 4.

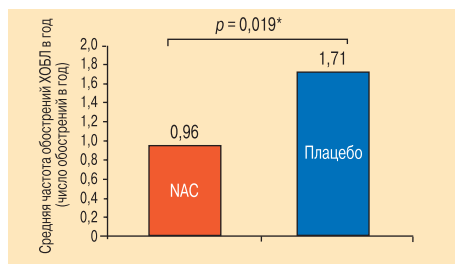


Рис. 4. Частота обострений ХОБЛ в группах NAC и плацебо за год наблюдения (* – $p < 0,05$)

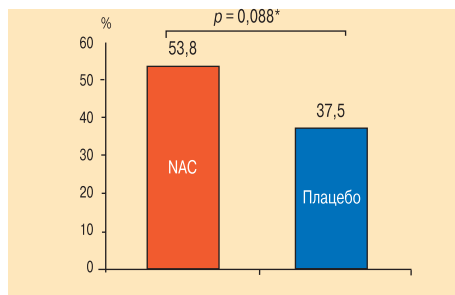


Рис. 5. Доля пациентов без обострений ХОБЛ на момент окончания исследования

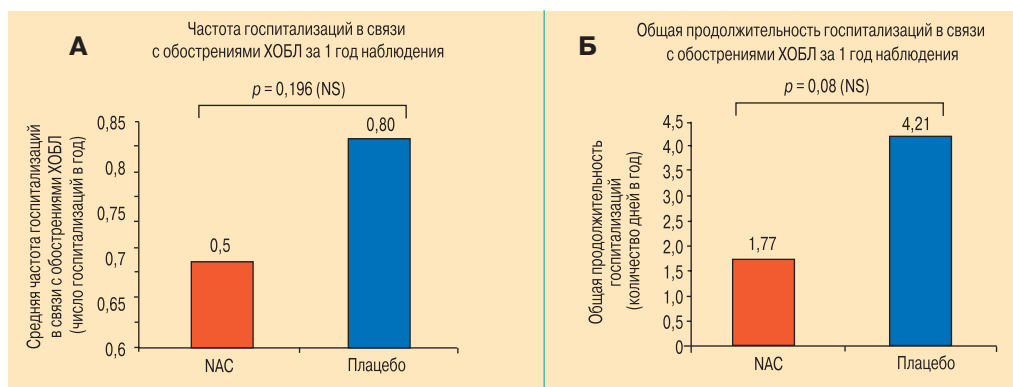


Рис. 6. Сравнение (А) частоты госпитализаций в связи с обострениями ХОБЛ и (Б) общей продолжительности госпитализации в связи с обострениями ХОБЛ между группами NAC и плацебо за 1 год наблюдения. Примечание: NS – недостоверно. См. обозначения к рис. 1 для объяснения аббревиатур.

Таблица 4
Динамика оценки по SGRQ, mMRC и 6-МШТ в группах NAC и плацебо, баллы

Параметр	NAC	Плацебо	p
Баллы по SGRQ			
Симптомы:			
исходно, 0-я неделя	36,6 ± 3,3	30,7 ± 3,1	0,20 (НД)
52-я неделя	30,2 ± 3,3	24,1 ± 2,9	0,18 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	-6,4 ± 3,4	-8,3 ± 3,7	0,72 (НД)
Активность:			
исходно, 0-я неделя	44,4 ± 3,6	46,1 ± 3,0	0,73 (НД)
52-я неделя	46,3 ± 4,4	40,5 ± 3,5	0,31 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	+0,8 ± 3,6	-5,5 ± 3,4	0,21 (НД)
Влияние:			
исходно, 0-я неделя	21,0 ± 2,1	24,4 ± 2,2	0,27 (НД)
52-я неделя	18,8 ± 1,8	17,0 ± 1,9	0,50 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	-3,5 ± 2,1	-8,4 ± 2,0	0,10 (НД)
Общая оценка:			
исходно, 0-я неделя	30,9 ± 2,5	32,0 ± 2,2	0,74 (НД)
52-я неделя	28,4 ± 2,3	25,3 ± 2,2	0,34 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	-3,3 ± 2,1	-7,4 ± 2,2	0,19 (НД)
6-МШТ, м:			
исходно, 0-я неделя	327,9 ± 11,6	338,7 ± 9,9	0,47 (НД)
52-я неделя	339,4 ± 12,4	348,6 ± 12,5	0,61 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	+15,8 ± 7,3	+6,4 ± 6,6	0,34 (НД)
Баллы по шкале mMRC:			
исходно, 0-я неделя (разброс)	2 (1,3)	2 (2,3)	0,47 (НД)
52-я неделя	2 (1,2)	2 (1,2)	0,26 (НД)
изменение, 52-я – 0-я недели	0 (-1,0)	0 (-1,0)	0,49 (НД)

Побочные эффекты

Ни в одной группе не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Частота незначительных побочных эффектов в группе NAC не превышала таковую в группе плацебо: 3 (5,2 %) из 58 по сравнению с 5 (8 %) из 62, (табл. 5); 3 пациента умерли за год наблюдения: 1 – получавший плацебо (вследствие острой почечной недостаточности), и 2 – получавшие NAC (острый ишемический инсульт и пневмония); все случаи не были связаны с лечением.

Таблица 5
Побочные эффекты в группах НАС и плацебо

Эффект	Группа НАС, n = 58	Группа плацебо, n = 62
Серьезные осложнения	0	0
Симптомы ГЭРБ	1	3
Диарея	1	0
Сухость во рту	1*	1
Боль в суставах и мышцах	1*	0
Усиление кашля	0	1
Общее число, %	3 (5,2)	5 (8,0)

Примечание: данные представлены в виде абсолютного значения, если не указано иное; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; * – у 1 больного развились и сухость глаз, и боль в мышцах.

Обсуждение

Дозозависимый эффект НАС: применение высоких доз НАС

В данном исследовании показано, что лечение высокими дозами НАС привело к достоверному улучшению $СОС_{25-75\%}$, реактанса (реактивного сопротивления при 6 Гц и FRes) и резистанса (резистивного сопротивления при 6 Гц и FDer). Мелкие дыхательные пути, обычно определяемые как дыхательные пути с внутренним диаметром < 2 мм, не имеющие хрящевой основы, являются основным местом ограничения воздушного потока при БА и ХОБЛ [22]. Сопротивление воздушному потоку обратно пропорционально IV степени радиуса, поэтому закрытие просвета дыхательных путей слизью и воспалительным экссудатом, уменьшающее их внутренний радиус, является самостоятельным фактором, определяющим ограничение воздушного потока [23]. Закупорка мелких дыхательных путей слизью и воспалительным экссудатом ранее выявлялась только при аутопсии, но только недавно у лиц с ХОБЛ, перенесших резекцию легких, была доказана ее самостоятельная взаимосвязь с ограничением воздушного потока [24], в мелких дыхательных путях больных ХОБЛ был прижизненно обнаружен экссудат [25].

Традиционное определение обструкции дыхательных путей или ограничения воздушного потока требует снижения пост-БД соотношения $ОФV_1 / ФЖЕЛ < 70 \%$ [26]. $ОФV_1 / ФЖЕЛ$ дает мало информации о состоянии мелких дыхательных путей [27], поэтому в качестве маркеров повреждения дистальных отделов дыхательных путей обычно оценивают другие параметры спирометрии и бодиплетизмографии. $СОС_{25-75\%}$ – один из спирометрических показателей, наиболее часто используемых для выявления обструкции мелких дыхательных путей [23], он тесно коррелирует с $ОФV_1 / ФЖЕЛ$, однако у больных с легким течением заболевания при возрастании обструкции он снижается быстрее, чем $ОФV_1 / ФЖЕЛ$. Другие проблемы при измерении $СОС_{25-75\%}$ связаны с его зависимостью от усилия пациента, выраженной вариабельностью и тем, что изменение ФЖЕЛ в результате БД или формирования "воздушных ловушек" меняет легочный объем, относительно которого рассчитывается $СОС_{25-75\%}$ [23].

МФО специально применяют для оценки ограничения экспираторного потока – ключевого элемента в патогенезе ХОБЛ, поскольку именно это вызывает динамическую гиперинфляцию [28]. МФО представляет собой подачу внешних периодических колебаний воздуха во время спокойного дыхания пациента, что приводит к изменению респираторного потока [23]. Зависимость между изменениями давления подаваемого воздуха и колебаниями респираторного потока используется для расчета резистивного и реактивного сопротивлений [23]. Реактивное сопротивление определяется как эластическими свойствами дыхательных путей, преобладающими при низких частотах, так и их инерционным сопротивлением, которое возрастает при увеличении частоты [20].

Предполагается, что резистивное сопротивление при низкой частоте осцилляций и FDer являются чувствительными индикаторами состояния мелких дыхательных путей [13, 14] и тесно коррелируют с показателями теста вымывания азота при множественном дыхании [29]. В настоящее время получены доказательства того, что FDer тесно связан с клиническими исходами, такими как одышка при физической активности у больных ХОБЛ [30], и достаточно чувствителен для выявления ранних стадий респираторных заболеваний у лиц группы риска (курльщики) даже когда стандартные параметры легочной функции еще остаются в пределах нормальных значений [31, 32].

Сегодня отсутствуют данные о влиянии противовоспалительной терапии ХОБЛ (например, иГКС) на изменение осциллометрических показателей, хотя доказано влияние воспаления на реактивное сопротивление при обострении ХОБЛ [23]. По сведениям авторов, это первое исследование, в котором изучена и доказана эффективность высокой дозы НАС в улучшении функции мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ. Несмотря на то, что большинство предшествующих исследований не смогли доказать эффективность НАС в суточной дозе 600 мг у больных ХОБЛ [9, 33, 34], данное исследование продемонстрировало, что терапия высокими дозами НАС (600 мг 2 раза в день) в течение 1 года улучшает функцию дистальных дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Различия между данным и предыдущими исследованиями могут быть обусловлены более высокой дозой НАС, поскольку известно, что антиоксидантный эффект НАС является дозозависимым [3]. В исследованиях *in vitro* было показано, что НАС в низких дозах проявляет муколитические свойства, тогда как антиоксидантный эффект проявляется только при высоких дозах (1 200–1 800 мг в сутки). Действительно, биодоступность НАС у человека составляет лишь 6–10 % [39], поэтому для наступления антиоксидантного эффекта нужны более высокие дозы препарата. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что увеличение дозы НАС повышает его биодоступность и сокращает время достижения максимальной концентрации в плазме [39].

Недостаточность низких доз НАС была продемонстрирована в исследовании *I.A. Cotgreave* [5]: доза 600 мг в сутки не меняла концентрации цистеина и GSH в бронхоальвеолярном смыве у здоровых лиц. Аналогичные результаты были получены в исследовании *M.M. Bridgeman et al.* [40], подтвердивших, что сывороточная концентрация GSH повышается у больных ХОБЛ через 5 дней приема высоких доз НАС (600 мг 2 раза в сутки) и не меняется при низкой дозе препарата (600 мг в сутки). Более того, высокая доза НАС (1 200 мг в сутки) эффективно снижала содержание пероксида водорода (источник окислительного стресса) в выдыхаемом воздухе у больных стабильной ХОБЛ [41], тогда как через 6 мес. терапии низкими дозами НАС (600 мг в сутки) такого эффекта не наблюдалось [42]. Эти данные подтверждают предположение авторов о том, что для достижения антиоксидантного эффекта нужны высокие дозы НАС ($\geq 1\ 200$ мг в сутки). *M. Kasielski et al.* [42] показали, что концентрация пероксида водорода в выдыхаемом воздухе снижается через 9–12 мес. лечения низкими дозами НАС (600 мг в сутки) и не меняется через 6 мес. Это может означать, что эффект от приема низких доз НАС наступает после более продолжительного лечения.

Данные о более высокой эффективности высоких доз НАС были получены и в исследовании IFIGENIA (*Study of the Effects of High-Dose N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*), в котором назначение высоких доз НАС (1 800 мг в сутки) в течение 1 года большим с идиопатическим легочным фиброзом в дополнение к стандартной терапии привело к достоверному и клинически значимому улучшению жизненной емкости и диффузионной способности легких.

Влияние высоких доз НАС на функцию легких

Механизм влияния высоких доз НАС на мелкие дыхательные пути

НАС непосредственно нейтрализует свободные радикалы и, кроме того, является предшественником глутатиона – основного тиолового внутриклеточного антиоксиданта. Следовательно, НАС может восстанавливать нарушенный окислительно-восстановительный статус клетки, модифицировать каскад воспалительных реакций при ХОБЛ за счет ингибирования факторов передачи сигнала в клетках и экспрессии провоспалительных генов [4–6]. Действительно, исследования *in vitro* показали, что НАС снижает вызванное пероксидом водорода повреждение эпителиальных клеток [44]. Высокие дозы НАС также тормозят процесс утолщения эпителия дыхательных путей и уменьшают гиперплазию бокаловидных клеток, вызванную табачным дымом, у крыс [45, 46]. Более того, у человека НАС увеличивает содержание GSH в бронхоальвеолярном смыве [47] и снижает содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе [41, 42]. Этими противовоспалительными эффектами можно объяснять улучшение функции мелких дыхательных путей на фоне приема НАС.

Влияние высоких доз НАС на "воздушные ловушки"

Положительное влияние высоких доз НАС на "воздушные ловушки" доказано в предыдущих исследованиях. Анализ результатов крупного 3-летнего исследования BRONCUS [9] показал, что НАС уменьшал гиперинфляцию легких даже в низких дозах. Другое рандомизированное контролируемое исследование [48] доказало, что НАС в дозе 1 200 мг в сутки уменьшал "воздушные ловушки" через 12 нед. лечения: было продемонстрировано увеличение постнагрузочных значений $E_{\text{вд}}$ и функциональной остаточной емкости легких, а также снижение отношения ООЛ / ОЕЛ по сравнению с плацебо. Это единственное исследование [48], в которое были включены пациенты со стабильной среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ ($\text{ОФВ}_1 < 70\%_{\text{долж.}}$) и выраженной гиперинфляцией легких (среднее значение ООЛ / ОЕЛ – $137\%_{\text{долж.}}$).

Существует множество предполагаемых механизмов положительного влияния антиоксидантов (в частности, высоких доз НАС) на "воздушные ловушки" при ХОБЛ. Во-первых, антиоксиданты могут непосредственно предотвращать развитие эмфиземы: в доклинических исследованиях на крысах было показано, что пероральный прием НАС снижал индуцированное эластазой повреждение [49, 50]. Во-вторых, положительное воздействие на "воздушные ловушки" может объясняться антиоксидантным и противовоспалительным влиянием НАС на дистальные дыхательные пути при ХОБЛ. Это предположение согласуется с полученными результатами: прием НАС в высокой дозе (600 мг 2 раза в сутки) уменьшал сопротивление мелких дыхательных путей у больных ХОБЛ, что выражалось значимым повышением $\text{СОС}_{25-75\%}$ и улучшением параметров МФО у больных со стабильной ХОБЛ. Это снижение сопротивления приводило к значительному уменьшению "воздушных ловушек" в подгруппе больных ХОБЛ с эмфиземой. Однако в исследовании не получено достоверного увеличения $E_{\text{вд}}$ и ФЖЕЛ на фоне приема НАС. В отличие от описанных рандомизированных контролируемых исследований [48], показавших благоприятный эффект НАС у пациентов с преобладанием эмфиземы (среднее значение ООЛ / ОЕЛ – $137\%_{\text{долж.}}$), в данном исследовании была гетерогенная выборка пациентов с различной степенью "воздушных ловушек". Эта гетерогенность, возможно, и послужила причиной отсутствия улучшения $E_{\text{вд}}$.

Влияние высоких доз НАС на частоту обострений

На фоне применения высоких доз НАС наблюдалось достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ (на 0,75 обострения в год), что согласуется с данными систематического обзора [7] по применению муколитиков при ХОБЛ / бронхите, на основании которого был сделан вывод, что пероральный прием муколитиков может снижать частоту обострений в 2 раза по сравнению с плацебо. Более того, в крупномасштабном рандомизированном плацебо-конт-

ролируемом исследовании PEACE (*Effect of Carbocysteine on Acute Exacerbations of COPD*) [51], изучавшем длительное применение муколитиков (карбоцистеина) при ХОБЛ, показано, что карбоцистеин в дозе 1 500 мг достоверно снижал частоту обострений у китайцев, больных ХОБЛ.

Предполагается, что подобное снижение частоты обострений ХОБЛ может быть обусловлено антиоксидантным и противовоспалительным действием высоких доз НАС, в результате чего при ХОБЛ улучшается функция мелких дыхательных путей, что продемонстрировано в данном исследовании (улучшение СОС_{25–75%} и МФО). Этот эффект приводит к уменьшению "воздушных ловушек" [48] и частоты обострений ХОБЛ.

Поскольку слизь и воспаленный эпителий являются благоприятной локализацией для бактериальной адгезии, вызывающей обострения [52], НАС может снижать частоту обострений за счет подавления адгезии бактерий к клеткам реснитчатого эпителия. Кроме этого, муколитическое действие НАС может снижать вязкость бронхиального секрета; НАС также разрушает бактериальные рецепторы на эпителиальных клетках, препятствуя прикреплению бактерий к бронхиальному эпителию. Исследования *in vitro* подтверждают эти предположения, свидетельствуя, что пероральные муколитики уменьшают адгезию бактерий к клеткам фарингеального эпителия у здоровых лиц [52, 53].

Влияние высоких доз НАС на частоту госпитализаций, одышку, КЖ и толерантность к физическим нагрузкам

Помимо влияния на частоту обострений, на фоне приема НАС по сравнению с плацебо наблюдалась тенденция к уменьшению частоты госпитализаций в связи с ХОБЛ (0,5 vs 0,8 раза в год; $p = 0,196$) и средней длительности госпитализации (1,8 vs 4,2 дня в год, $p = 0,8$), хотя различия не достигли статистической достоверности. Эти данные совпадают с результатами систематического обзора [7], показавшего, что пероральные муколитики могут снижать число дней нетрудоспособности ($-0,56$; 95%-ный доверительный интервал: $-0,77 - (-0,35)$) и риск госпитализации. Ретроспективное исследование показало, что прием НАС ассоциировался с 30%-ным снижением риска повторной госпитализации в связи с ХОБЛ, и это снижение было дозозависимым [54].

Предполагается, что отсутствие статистической достоверности в снижении частоты госпитализаций в данном исследовании могло быть обусловлено малым размером выборки. Для оценки соотношения стоимость–эффективность высоких доз НАС в плане снижения частоты госпитализаций и связанных с ними затрат необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки.

Исследование не показало достоверного влияния высоких доз НАС на симптомы ХОБЛ, переносимость физической нагрузки и КЖ. Этому может быть несколько объяснений. Во-первых, небольшой размер выборки не обеспечивает адекватной статистической мощности исследования для оценки этих

показателей. Во-вторых, НАС, в отличие от БД, воздействует на течение ХОБЛ благодаря антиоксидантным, противовоспалительным и муколитическим свойствам. Следовательно, НАС не оказывает прямого воздействия на одышку у больных ХОБЛ, несмотря на то, что в исследовании продемонстрировано благоприятное влияние НАС на функцию мелких дыхательных путей.

Безопасность длительной терапии НАС

Длительный прием НАС в дозе 600 мг 2 раза в день в данном исследовании был безопасным и хорошо переносился. Не было выявлено достоверных различий в частоте побочных эффектов между группами НАС и плацебо (5,2 % vs 8 %). Наиболее частыми побочными эффектами были желудочно-кишечные: диарея и симптомы гастроэзофагеального рефлюкса. Серьезные побочные действия не отмечались. В литературе есть сообщения о длительном приеме и более высоких доз НАС (1 800 мг в сутки) при интерстициальном легочном фиброзе [43]. В этом исследовании высокие дозы НАС хорошо переносились при минимальных побочных эффектах.

Преимущества и недостатки

Это первое исследование, продемонстрировавшее с применением чувствительной методики МФО благоприятное влияние высоких доз НАС на функцию мелких дыхательных путей у больных стабильной ХОБЛ. В данном исследовании показано улучшение функции мелких дыхательных путей и снижение частоты обострений ХОБЛ и продемонстрирована безопасность длительного лечения высокими дозами НАС при стабильной ХОБЛ. Однако размер выборки был слишком мал для выявления улучшения легочной функции (например, параметров МФО) на фоне терапии НАС, что привело к недостаточной статистической мощности. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для оценки эффектов длительной терапии высокими дозами НАС при ХОБЛ.

Заключение

Высокие дозы НАС (600 мг 2 раза в сутки) хорошо переносятся, достоверно снижают сопротивление мелких дыхательных путей, что было показано увеличением СОС_{25–75%} и улучшением МФО, и уменьшают частоту обострений у больных со стабильной ХОБЛ.

Регистр исследования: ClinicalTrials.gov; №: NCT01136239; URL: www.clinicaltrials.gov

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО «Замбон Фарма» с разрешения автора на публикацию в неизменном виде со ссылкой на оригинальную публикацию.

Литература

1. Evans M.D., Pryor W.A. Cigarette smoking, emphysema, and damage to alpha 1-proteinase inhibitor. *Am. J. Physiol.* 1994; 266 (6, Pt 1): L593–L611.
2. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554.

3. *Sadowska A.M., Manuel-Y-Keenoy B., De Backer W.A.* Antioxidant and anti-inflammatory efficacy of NAC in the treatment of COPD: discordant in vitro and in vivo dose-effects: a review. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (1): 9–22.
4. *Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J.* The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597.
5. *Cotgreave I.A.* N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv. Pharmacol.* 1997; 38: 205–227.
6. *Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M.* Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50 (Suppl. 1): 31–42.
7. *Poole P., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (2): CD001287.
8. *Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R., Leuenberger P.* Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2000; 22 (2): 209–221.
9. *Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N. et al.* Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
10. *Antonelli-Incalzi R., Imperiale C., Bellia V. et al.* Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (3): 444–449.
11. *McFadden E.R. Jr., Linden D.A.* A reduction in maximum midexpiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am. J. Med.* 1972; 52 (6): 725–737.
12. *Gelb A.F., Zamel N.* Simplified diagnosis of small-airway obstruction. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288 (8): 395–398.
13. *Goldman M.D., Saadeh C., Ross D.* Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 148 (1–2): 179–194.
14. *Grimby G., Takishima T., Graham W. et al.* Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest.* 1968; 47 (6): 1455–1465.
15. *Evans T.M., Rundell K.W., Beck K.C. et al.* Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest* 2005; 128 (4): 2412–2419.
16. US National Institutes of Health. The effect of high dose N-acetylcysteine on airtrapping and airway resistance of chronic obstructive pulmonary disease – a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. NCT01136239. *Clinical Trials.gov*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2010. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/mNCT01136239>. Updated June 2, 2010.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease website. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf. Accessed December 7, 2012.
18. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 1107–1136.
19. *Ip M.S., Ko F.W., Lau A.C. et al.*; Hong Kong Thoracic Society; American College of Chest Physicians (Hong Kong and Macau Chapter). Updated spirometric reference values for adult Chinese in Hong Kong and implications on clinical utilization. *Chest* 2006; 129 (2): 384–392.
20. *Oostveen E., MacLeod D., Lorino H. et al.* ERS Task Force on Respiratory Impedance Measurements. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (6): 1026–1041.
21. *Crim C., Celli B., Edwards L.D. et al.* ECLIPSE investigators. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir. Med.* 2011; 105 (7): 1069–1078.
22. *Macklem P.T., Mead J.* Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22 (3): 395–401.
23. *Burgel P.R., Bourdin A., Chanez P. et al.* Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (119): 7–22.
24. *Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al.* The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653.
25. *Caramori G., Di Gregorio C., Carlstedt I. et al.* Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology* 2004; 45 (5): 477–484.
26. *Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the Downloaded From: <http://journal.publications.chestnet.org/> by a Zambon Group User on 07/02/2013.
27. *Bourdin A., Burgel P.R., Chanez P. et al.* Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (114): 198–212.
28. *Calverley P.M., Koulouris N.G.* Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 186–199.
29. *King G.G., Downie S.R., Verbanck S. et al.* Effects of methacholine on small airway function measured by forced oscillation technique and multiple breath nitrogen washout in normal subjects. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005; 148 (1–2): 165–177.
30. *Mahut B., Caumont-Prim A., Plantier L. et al.* Relationships between respiratory and airway resistances and activity-related dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012; 7: 165–171.
31. *Brochard L., Pelle G., de Palmas J. et al.* Density and frequency dependence of resistance in early airway obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (3): 579–584.
32. *Faria A.C., Costa A.A., Lopes A.J. et al.* Forced oscillation technique in the detection of smoking-induced respiratory alterations: diagnostic accuracy and comparison with spirometry. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65 (12): 1295–1304.
33. *Black P.N., Morgan-Day A., McMillan T.E. et al.* Randomised, controlled trial of N-acetylcysteine for treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (ISRCTN21676344) (ISRCTN21676344). *BMC Pulm. Med.* 2004; 4: 13.
34. *Poole P.J., Black P.N.* Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7297): 1271–1274.
35. *Benrahmoune M., Therond P., Abedinzadeh Z.* The reaction of superoxide radical with N-acetylcysteine. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29 (8): 775–782.
36. *Gressier B., Cabanis A., Lebegue S. et al.* Decrease of hypochlorous acid and hydroxyl radical generated by stimulated human neutrophils: comparison in vitro of some thiol-containing drugs. *Meth. Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1994; 16 (1): 9–13.

37. *Kharazmi A., Nielsen H., Schiotz P.O.* N-acetylcysteine inhibits human neutrophil and monocyte chemotaxis and oxidative metabolism. *Int. J. Immunopharmacol.* 1988; 10 (1): 39–46.
38. *Stolarek R., Bialasiewicz P., Nowak D.* N-acetylcysteine effect on the luminol-dependent chemiluminescence pattern of reactive oxygen species generation by human polymorphonuclear leukocytes. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15 (4): 385–392.
39. *Borgstrom L., Kagedal B.* Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharm Drug Dispos.* 1990; 11 (2): 131–136.
40. *Bridgeman M.M., Marsden M., Selby C. et al.* Effect of N-acetyl cysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue. *Thorax* 1994; 49 (7): 670–675.
41. *De Benedetto F., Aceto A., Dragani B. et al.* Long-term oral n-acetylcysteine reduces exhaled hydrogen peroxide in stable COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18 (1): 41–47.
42. *Kasielski M., Nowak D.* Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2001; 95 (6): 448–456.
43. *Demedts M., Behr J., Buhl R. et al.* IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242.
44. *Cotgreave I.A., Moldeus P.* Lung protection by thiol-containing antioxidants. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1987; 23 (4): 275–277.
45. *Jeffery P.K., Rogers D.F., Ayers M.M.* Effect of oral acetylcysteine on tobacco smoke-induced secretory cell hyperplasia. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl.* 1985; 139: 117–122.
46. *Rubio M.L., Sanchez-Cifuentes M.V., Ortega M. et al.* N-acetylcysteine prevents cigarette smoke induced small airways alterations in rats. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (3): 505–511.
47. *Bridgeman M.M., Marsden M., MacNee W. et al.* Cysteine and glutathione concentrations in plasma and bronchoalveolar lavage fluid after treatment with N-acetylcysteine. *Thorax* 1991; 46 (1): 39–42.
48. *Stav D., Raz M.* Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest* 2009; 136 (2): 381–386.
49. *Hanaoka M., Droma Y., Chen Y. et al.* Carbocysteine protects against emphysema induced by cigarette smoke extract in rats. *Chest* 2011; 139 (5): 1101–1108.
50. *Rubio M.L., Martin-Mosquero M.C., Ortega M. et al.* Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest* 2004; 125 (4): 1500–1506.
51. *Zheng J.P., Kang J., Huang S.G. et al.* Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371 (9629): 2013–2018.
52. *Niedermaier M.S., Rafferty T.D., Sasaki C.T. et al.* Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (1): 85–90.
53. *Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al.* Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine. *J. Infect. Chemother.* 2008; 14 (4): 333–336.
54. *Gerrits C.M., Herings R.M., Leufkens H.G., Lammers J.W.* N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 795–798.

Поступила 12.08.13
УДК 616.24-036.12-085.2