

Применение высоких доз N-ацетилцистеина у пациентов со стабильным течением хронической обструктивной болезни легких

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HIACE

Hoi Nam Tse, MBChB, FCCP; Luca Raiteri, MD; King Ying Wong, MBBS; Kwok Sang Yee, MBBS; Lai Yun Ng, MBChB; Ka Yan Wa, MBBS; Ching Kong Loo, MBBS; Ming Houngh Chan, MBBS

Состояние проблемы. 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 настоящего исследования было изучение эффекта высоких доз NAC в дополнение к комплексной терапии у пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

Методы. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HIACE, длившемся в течение 1 года и проводившемся в госпитале Kwong Wah в Гонконге, пациенты в возрасте от 50 до 80 лет со стабильным течением ХОБЛ после 4-недельного вводного периода рандомизировались на 2 группы: группу, получавшую 600 мг NAC 2 раза в день, и группу плацебо. Оценка параметров: легочная функция, клинические симптомы, степень выраженности одышки по модифицированной шкале одышки Медицинского исследовательского совета (mMRC – Medical Research Council), качество жизни по опроснику больницы Св. Георгия (SGRQ), данные теста 6-минутной ходьбы, частота обострений и частота госпитализаций – проводились в начале исследования и в дальнейшем каждые 16 нед в течение 1 года.

Результаты. Из 133 пациентов в исследование были включены 120 (93,2% мужчин; средний возраст 70,8±0,74 года, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁) 53,9±2,0%. Исходные характеристики в 2 группах были сопоставимы. Через 1 год в группе NAC были зарегистрированы достоверное увеличение средней объемной форсированной скорости выдоха в интервале 25–75% FVC ($p=0,037$), значимое снижение частоты обострений (0,96 в год против 1,71 в год, $p=0,196$), частоты госпитализаций (0,5 раза в год против 0,8 раза в год, $p=0,196$) в сравнении с группой плацебо. Не было получено значимых различий между группами по таким параметрам, как степень выраженности одышки по шкале mMRC, качество жизни по опроснику больницы Св. Георгия и результатам теста 6-минутной ходьбы. Серьезные побочные эффекты лечения в исследовании не отмечались.

Вывод. В настоящем исследовании лечение в течение 1 года с применением высоких доз NAC привело к достоверному улучшению функции мелких дыхательных путей и снижению числа обострений у пациентов с ХОБЛ стабильного течения.

Дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет ключевую роль в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Табакокурение – основной источник оксидантов и 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 активируют молекулярные механизмы – ряд факторов транскрипции и передачу клеточного сигнала, что вызывает экспрессию провоспалительных генов, запускает воспалительный каскад в легочной ткани и системное воспаление [2].

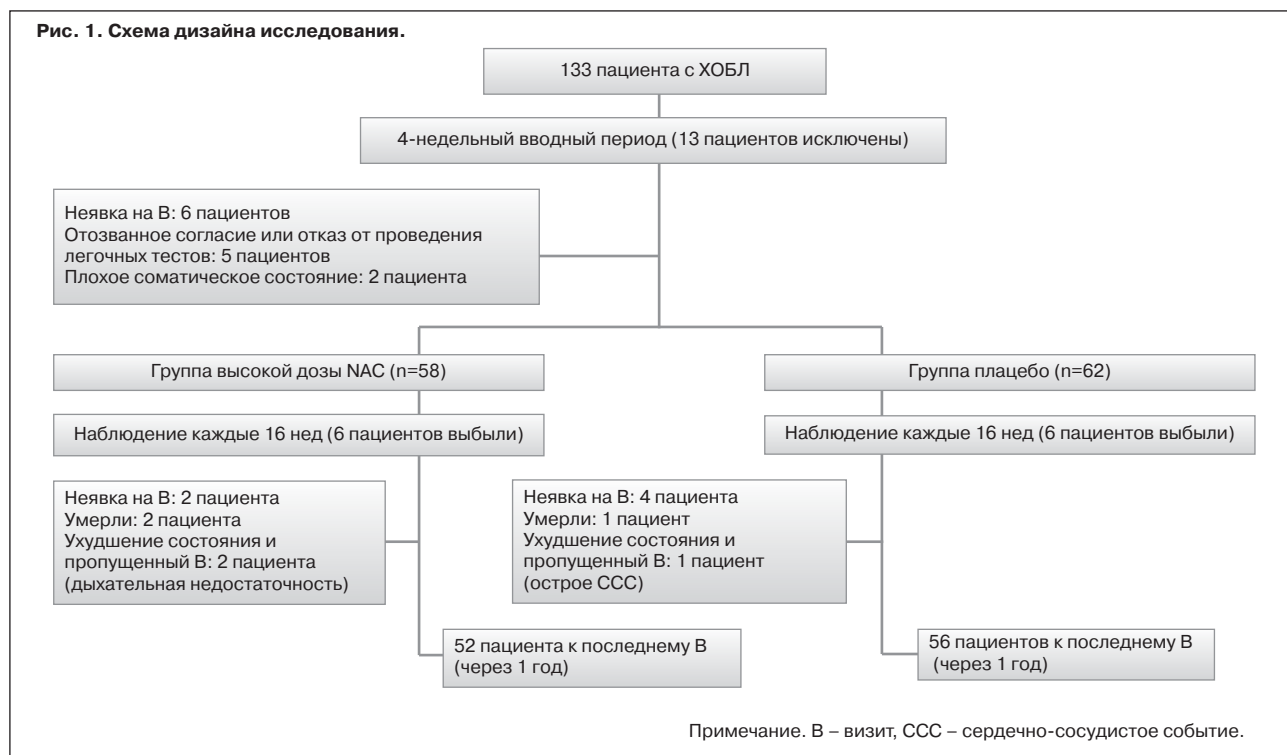
N-ацетилцистеин (NAC) для перорального приема – муколитическое средство, обладающее прямыми и непрямими антиоксидантными свойствами, что может оказать благоприятный эффект при ХОБЛ [3]. Прямое антиоксидантное действие NAC связано с нейтрализацией свободных радикалов, а непрямое действие обусловлено тем, что NAC выступает в роли предшественника восстановленного глутатиона (GSH). NAC может восстанавливать нарушенный баланс в клеточной системе оксиданты–антиоксиданты и прерывает воспалительный каскад при ХОБЛ за счет ингибирования передачи клеточного сигнала и подавления экспрессии провоспалительных генов [4–6].

Тем не менее в предыдущих исследованиях не было продемонстрировано клинического эффекта стандартных доз NAC у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ. Системные обзоры [7, 8] показали, что NAC может снижать частоту обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 3-летнем исследовании BRONCUS (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study) [9] не был продемонстрирован благоприятный эффект NAC на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV₁) и частоту обострений. Данное несоответствие, возможно, объясняется недостаточной дозой NAC (≤600 мг в день) [3] и/или применением неадекватных параметров оценки – как, например, FEV₁-маркера, не чувствительного к поражению мелких дыхательных путей и легочной гиперинфляции и плохо коррелирующего с такими симптомами, как одышка и переносимость физической нагрузки [10].

В нашем исследовании для изучения возможного дозозависимого антиоксидантного и противовоспалительного эффекта NAC на течение ХОБЛ и легочную функцию были использованы более высокие дозы NAC и более чувствительные к состоянию мелких дыхательных путей параметры – такие как средняя объемная форсированная скорость выдоха в интервале 25–75% жизненной емкости легких – FVC (FEF_{25–75%}) и параметры метода форсированных осцилляций (МФО). Оба метода являются про-

Регистр исследования: ClinicalTrials.gov; No: NCT01136239; URL: www.clinicaltrials.gov
CHEST 2013; 144 (1): 106–118.

Рис. 1. Схема дизайна исследования.



стыми, неинвазивными инструментами оценки функции мелких дыхательных путей. Определение $FEF_{25-75\%}$ – это недорогой метод измерения среднего потока в интервале средней порции FVC [11, 12]. МФО – доступный метод оценки параметров респираторной механики (резистивного сопротивления – резистанса и реактивного сопротивления – реактанса) посредством воздействия источника внешних колебаний воздуха во время спокойного дыхания [13]. В отличие от традиционной спирометрии (например, FEV_1), которая преимущественно выявляет ограничение потока в крупных дыхательных путях, МФО способен дифференцировать поток в мелких и крупных дыхательных путях путем изменения частоты осцилляций (мультичастотный МФО) [13, 14]. Кроме того, показано, что МФО является более чувствительным методом оценки эффективности терапии по сравнению со спирометрией [15].

По нашим данным, НИАСЕ – это первое исследование, выполненное с участием китайских пациентов, страдающих ХОБЛ, в котором состояние малых дыхательных путей оценивалось с помощью МФО на фоне приема высоких доз НАС (600 мг 2 раза в день).

Материалы и методы

Дизайн исследования и методы

Данное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование НИАСЕ проводилось в госпитале Kwong Wah, Гонконг [16]. Проведение исследования 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 на базе клиники ХОБЛ с 1 марта 2010 г. по 28 февраля 2011 г. Включались пациенты в возрасте от 50 до 80 лет, со стабильным течением ХОБЛ и индексом $FEV_1/FVC < 0,7$. Пациенты исключались при наличии сопутствующей легочной патологии: интерстициальные заболевания легких или активные инфекции (например, туберкулез), в случае отказа участвовать или невозможности сотрудничества, а также когда выраженная одышка мешала оценке функции внешнего дыхания. Также исключались пациенты, длительно находившиеся на вспомогательной двухуровневой вентиляции или длительной кислородотерапии.

В случае обострения включенные в исследование пациенты получали необходимое соответствующее лечение и вступали в исследование через 4 нед после обострения. Пациенты подписывали информированное согласие и проходили 4-недельный вводный период перед рандомизацией. Стандартная муколитическая терапия, в том случае если она проводилась до исследования, прекращалась во время 4-недельного вводного периода. Пациенты с низкой комплаентностью и нежеланием участвовать исключались из исследования. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Рандомизация и слепой метод

После 4-недельного вводного периода пациенты с ХОБЛ были рандомизированы на 2 группы – группу пациентов, принимающих 600 мг НАС 2 раза в день, и группу плацебо. НАС и плацебо имели одинаковый внешний вид (шипучая таблетка 600 мг). Пациенты и врач-исследователь не обладали информацией о лечении. Детали рандомизации в группах терапии были известны только третьей стороне. Включенные в исследование пациенты находились под наблюдением своего лечащего врача, а НАС или плацебо назначались в дополнение к стандартному лечению ХОБЛ, в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по ХОБЛ – GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) [17].

Оценка результатов

Исследователи проводили оценку процесса лечения каждые 16 нед в амбулаторных условиях. Первичными конечными точками в исследовании были показатели функции мелких дыхательных путей: $FEF_{25-75\%}$ и параметры МФО. Также оценивались и другие показатели функции внешнего дыхания: емкость вдоха (IC), FEV_1 , FVC.

Вторичными конечными точками в исследовании были частота обострений (обострение фиксировали при наличии двух из трех следующих симптомов: усиление одышки, увеличение объема или степени «гнойности» мокроты); частота госпитализаций по причине обострения ХОБЛ, степень выраженности одышки (по шкале одышки Медицинского исследовательского совета mMRC – Modified Medical Research Council) и качество жизни (по респираторному опроснику больницы Св. Георгия – SGRQ). Для

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 последний год, медиана (разброс)	2 (1,4)	2 (1,4)	0,84 (НД)
Госпитализации в связи с ХОБЛ за последний 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. Данные представлены в процентном отношении, если не указано другое. ДДБА – β-агонисты длительного действия, ДДМА – агонисты мускариновых рецепторов длительного действия, НД – недостоверно, КДБА – β-агонисты короткого действия, КДМА – агонисты мускариновых рецепторов короткого действия. *Параметры легочной функции измерялись с помощью плевтизмографии.

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

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка, если не указано другое. БД – бронходилататор, RV – остаточный объем, TLC – жизненная емкость легких.

использования опросника SGRQ в исследовании получали разрешение.

Перед началом исследования также фиксировалась следующая информация: демографические характеристики (возраст, пол), текущая терапия, сопутствующие заболевания (по опроснику), степень одышки по шкале mMRC, параметры легочной функции, качество жизни по опроснику SGRQ, результаты теста 6-минутной ходьбы.

Симптомы регистрировались во время каждого визита (каждые 16 нед). Врач оценивал приверженность лечению путем подсчета оставшихся таблеток. Приверженность терапии считалась хорошей в том случае, если пациент принимал более 70% назначений. Во время визитов регистрировались побочные эффекты, эпизоды

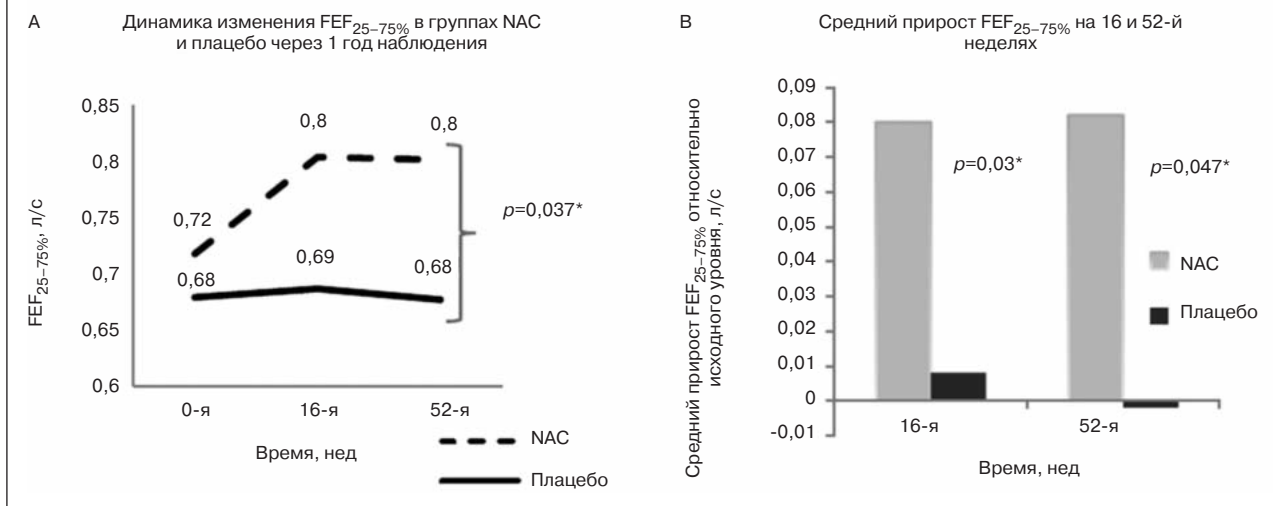
обострений и изменения в текущей терапии. Спирометрия, МФО, оценка качества по опроснику SGRQ и тест 6-минутной ходьбы проводились на 0, 16 и 52-й неделях.

Легочные тесты

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

Спирометрия. Методика спирометрии выполнялась с использованием Spirobank-G (Medical International Research USA Inc). Спирометрические параметры (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEV₁, FEF_{25-75%} и IC) измерялись в соответствии со стандартами Американского торакального

Рис. 2. А – динамика $FEF_{25-75\%}$ (л/с) в 2 группах за 1 год наблюдения; **В** – средний прирост $FEF_{25-75\%}$ относительно исходного уровня в 2 группах на 16 и 52-й неделях.



общества для легочных тестов [18]. В качестве диапазона нормальных значений использовались референсные значения для Китая [19].

Для оценки функции внешнего дыхания перед началом исследования проводили спирометрию и бодиплетизмографию (Med Graphics Elite Series Pletismograph; Medical Graphics Corp). Согласованность между методиками спирометрии и плетизмографии (FEV_1 , FVC, $FEF_{25-75\%}$ и IC) проводили с использованием корреляционного анализа и анализа Бланда–Альтмана.

МФО выполняли с использованием i2m (Chessmt NV) с применением носового зажима и загубника для стабилизации положения языка пациента. Параметры механики дыхания измерялись с использованием мультисигнальных (4–48 Гц) волн синусоидальной формы, при этом пациент находился в положении сидя и обеими руками поддерживал щеки, чтобы воздух не уходил. Перед каждым исследованием проводилась калибровка прибора прошедшим обучение средним персоналом в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [20]. Считались воспроизводимыми значения с когерентной функцией минимум 95%. Рассчитывалось среднее из трех воспроизводимых измерений. Использовали следующие параметры МФО: резонансная частота (Fres), частота, при которой реактивное сопротивление равно нулю, частотная зависимость (Fdep), наклон кривой резистивное сопротивление–частота осцилляций, резистивное сопротивление при частоте 6 Гц и реактивное – при частоте 6 Гц.

Статистические методы

Размер выборки рассчитывался таким образом, чтобы получить 20% увеличение параметров МФО (резистивного и реактивного сопротивления) в группе NAC по сравнению с группой плацебо, с ошибкой $\alpha=0,05$ и мощностью исследования 0,8. Стандартные отклонения для реактивного и резистивного сопротивления из предыдущего исследования [21] были взяты в качестве референсных значений. Необходимый минимальный объем выборки 86 пациентов в нашем исследовании был соблюден.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS, версия 20,0 (IBM). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка. Все статистические тесты были двусторонними. Различия считались достоверными при $p<0,05$. Различия между группами до начала исследования оценивались с помощью критерия Стьюдента или χ^2 -теста. Анализ изменения параметров функции легких и других проводили с помощью парного t-теста и анализа вариативности повторных измерений для выявления статистически достовер-

ных различий между группами по исследованным параметрам легочной функции в разные временные точки.

Результаты

Выборка

Из 133 набранных в исследование пациентов с ХОБЛ 13 были исключены во время вводного периода (см. рис. 1): 8 пациентов отозвали свое согласие, 4 – выпали из-под наблюдения и 1 – отказался от проведения легочных тестов. Из оставшихся 120 пациентов 58 были распределены в группу NAC высокой дозы и 62 – в группу плацебо. В течение 1 года 12 пациентов вышли из-под наблюдения и 108 – завершили исследование (NAC – $n=52$; плацебо – $n=56$).

Исходные характеристики пациентов

Демографические характеристики пациентов суммированы в табл. 1: исходно между группами не было значимых различий. Частота обострений ХОБЛ и госпитализаций за предшествующий год также были сопоставимы. Большинство пациентов были люди старшего возраста, в основном мужчины, курильщики, страдающие ХОБЛ средней и тяжелой степени (табл. 1, 2). Сопоставимыми в 2 группах были также процент пациентов, получавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), агонисты мускариновых рецепторов длительного действия и комбинацию β_2 -агонисты длительного действия + ИГКС.

Визиты

Легочные тесты. Спирометрия (Spirobank-G) – результаты FEV_1 , FVC, $FEF_{25-75\%}$, IC удовлетворяли критериям по методу Бланда–Альтмана. Была также получена высокая линейная корреляция между величинами FEV_1 , FVC, $FEF_{25-75\%}$, ($R^2>0,9$), измеренными с помощью спирометрии и плетизмографии. Линейная зависимость между измерениями IC методами спирометрии и плетизмографии была не такой высокой ($R^2=0,55$).

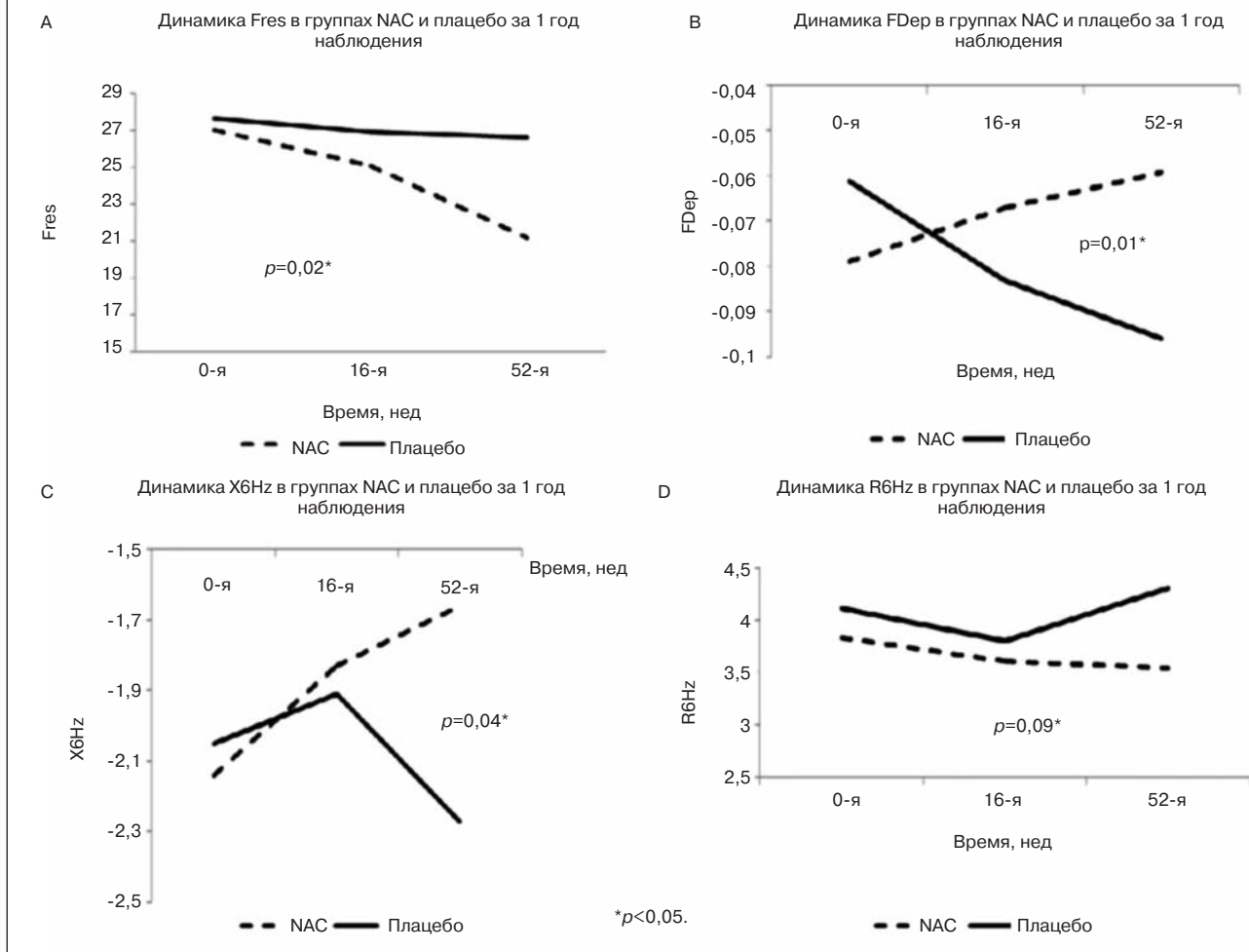
Исходно между группами не было достоверных различий по параметру $FEF_{25-75\%}$. В течение 1 года наблюдения получено достоверное увеличение $FEF_{25-75\%}$ в группе NAC – с $0,72\pm 0,07$ до $0,8\pm 0,07$ л/с, тогда как в группе плацебо этот показатель остался неизменным – с $0,679\pm 0,07$ до $0,677\pm 0,07$ л/с (анализ вариативности повторных измерений, $p=0,037$); рис. 2, А. Как показано на рис. 2, В, в группе NAC получено существенное увеличение параметра $FEF_{25-75\%}$ относительно исходных значений по сравнению с группой плацебо как на 16-й неделе – $+0,08$ л (11,6%) против $+0,008$ л (1,2%), так и на 52-й – $+0,08$ л (11,6%) против $-0,002$ л (-2,9%). Статистически достоверных различий других спирометрических показателей

Таблица 3. Изменение параметров легочной функции (по методу спирометрии) относительно исходных значений на 16 и 52-й неделях в группах NAC и плацебо

Параметр	Лечение	Изменение на 16-й неделе	<i>p</i>	Изменение на 52-й неделе	<i>p</i>
FEF _{25-75%} л/с	NAC	+0,080±0,03	...	+0,082±0,03	...
	Плацебо	+0,080±0,02	0,03	-0,002±0,03	0,47*
FEV ₁ , л	NAC	+0,12±0,06	...	+0,07±0,33	...
	Плацебо	+0,04±0,03	0,2	+0,05±0,04	0,7
FVC, л	NAC	+0,14±0,06	...	+0,13±0,05	...
	Плацебо	+0,10±0,05	0,59	+0,06±0,06	0,42
IC, л	NAC	-0,10±0,07	...	+0,13±0,07	...
	Плацебо	-0,03±0,59	0,83	+0,49±0,08	0,73

*Статистически достоверное значение ($p < 0,05$)

Рис. 3. Тренд и динамика параметров МФО за 1 год наблюдения в группах NAC и плацебо. Отображены изменения: А – FRes ($p=0,02$), В – FDep ($p=0,01$), С – реактивного сопротивления при 6 Гц – X6Hz ($p=0,04$), D – резистивного сопротивления при 6 Гц – R6Hz ($p=0,09$).



(FEV₁, FVC, IC) между группами за период наблюдения не было выявлено (табл. 3).

МФО. Через 1 год наблюдения показатель реактивного сопротивления значимо улучшился в группе NAC по сравнению с группой плацебо: реактивное сопротивление при 6 Гц увеличилось в группе NAC, тогда как в группе плацебо этот показатель ухудшился – +0,48 (+22,3%) против -0,22 (-10,7%); $p=0,04$, также FRes достоверно снизилась в группе NAC по сравнению с группой плацебо – -5,86 (-21,7%) против -1,03 (-3,7%); $p=0,02$ (рис. 3).

В группе NAC также улучшились показатели резистивного сопротивления: показатель FDep улучшился в группе

NAC, тогда как в группе плацебо ухудшился – +0,02 (+25,3%) против -0,04 (-58,3%); $p=0,01$. Наблюдалась тенденция к снижению резистивного сопротивления при 6 Гц в группе NAC по сравнению с группой плацебо, хотя различия не достигли уровня статистической значимости, – -0,29 (-7,4%) против +0,204 (+5%); $p=0,09$ (см. рис. 3).

Частота обострений ХОБЛ. Из 146 зарегистрированных во время исследования эпизодов обострения 50 произошли в группе NAC и 96 – в группе плацебо. Средняя частота обострений ХОБЛ в течение 1 года в группе NAC была достоверно ниже (0,96 – в группе NAC и 1,71 – в группе плацебо, $p=0,019$); рис. 4. Более того, на момент

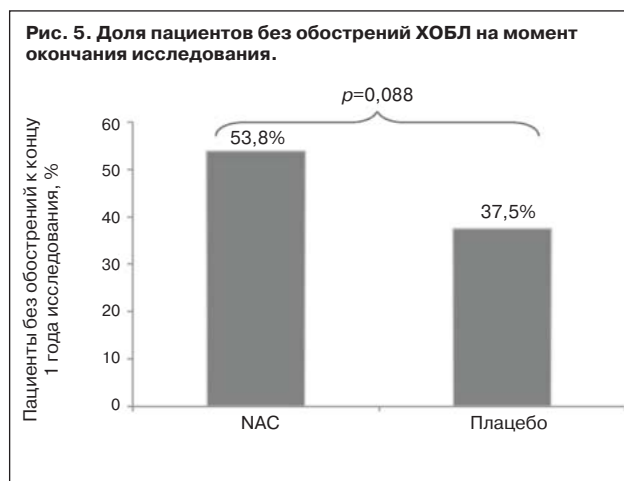
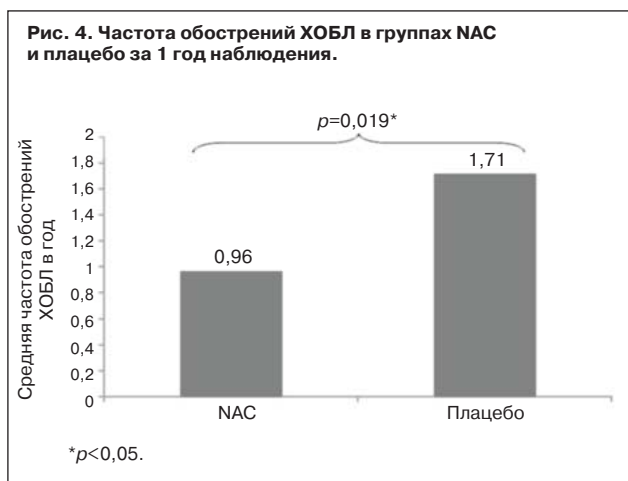
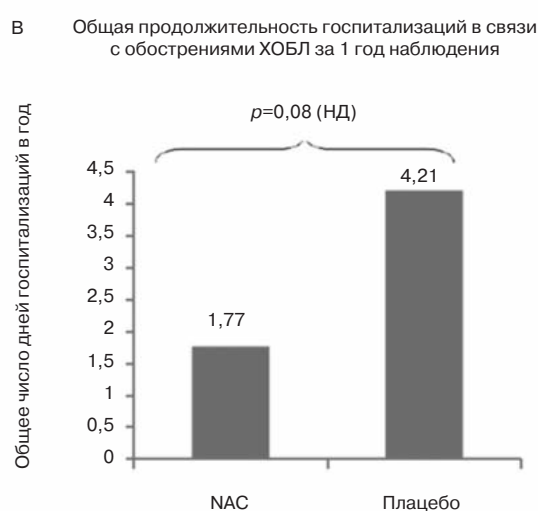
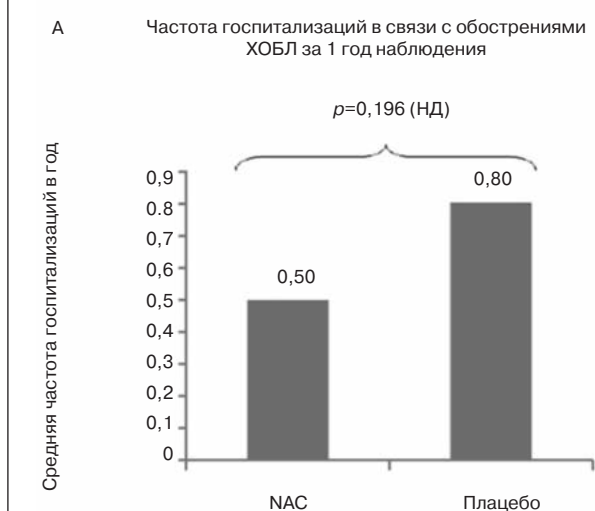


Рис. 6. Сравнение: А – частоты госпитализаций в связи с обострениями ХОБЛ, В – общей продолжительности госпитализации в связи с обострениями ХОБЛ между группами NAC и плацебо за 1 год наблюдения.



завершения исследования в группе NAC было больше пациентов без обострений по сравнению с группой плацебо (53,8% против 37,5%), хотя эти различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,088$); рис. 5.

Частота госпитализаций вследствие обострения ХОБЛ. Аналогичные результаты были получены и для частоты госпитализаций вследствие обострений ХОБЛ во время исследуемого периода, хотя они и не достигли уровня статистической значимости: всего 71 случай госпитализации (26 – в группе NAC и 45 – в группе плацебо). Среднее число госпитализаций было меньше в группе NAC (0,5 в год против 0,8 в год; $p=0,196$), а также в группе NAC была меньше длительность госпитализаций (1,8 дня в год против 4,2 дня в год; $p=0,08$); рис. 6. Кроме того, между группами не было значимых различий по степени выраженности респираторных симптомов (по шкале одышки mMRC), качеству жизни (SGRQ) и толерантности к физическим нагрузкам (тест 6-минутной ходьбы); p – недостоверно (табл. 4).

Побочные эффекты

Серьезных побочных эффектов не было зарегистрировано ни в одной из групп. Не наблюдалось увеличения частоты незначительных побочных эффектов в группе NAC – 3 из 58 (5,2%) по сравнению с группой плацебо – 5 из 62 (8%); табл. 5. Три пациента умерли за год наблюдения: 1 – получавший плацебо (вследствие острой почечной недостаточности) и 2 – получавшие NAC (острый ишемический инсульт и пневмония); все случаи не имели связи с лечением.

Обсуждение результатов

Дозозависимый эффект NAC: применение высоких доз

В нашем исследовании показано достоверное улучшение показателей $FEF_{25-75\%}$ и реактивного сопротивления (реактивного сопротивления при 6 Гц и $FRes$) при применении высоких доз NAC по сравнению с плацебо. Малые дыхательные пути (обычно определяемые как дыхательные пути с внутренним диаметром менее 2 мм, не имеющие хрящевой основы) являются основным местом ограничения воздушного потока при астме и ХОБЛ [22]. Сопротивление воздушному потоку обратно пропорционально 4-й степени радиуса. Поэтому утолщение стенки дыхательных путей, так же как и внутрипросветная закупорка слизисто-воспалительным экссудатом, уменьшающая внутренний радиус дыхательных путей, является независимым фактором, вызывающим ограничение воздушного потока [23]. Закупорка малых дыхательных путей слизисто-воспалительным экссудатом выявлялась и ранее при аутопсии, но только недавно у лиц с ХОБЛ, подвергшихся резекции легких, была доказана непосредственная связь ограничения воздушного потока и закупорки слизисто-воспалительным экссудатом [24], и у пациентов с ХОБЛ при жизни был обнаружен экссудат в малых дыхательных путях [25].

Обычно определение обструкции дыхательных путей требует, чтобы индекс FEV_1/FVC был менее 70% [26]. На самом деле индекс FEV_1/FVC не очень хорошо отражает состояние малых дыхательных путей [27], и поэтому в качестве маркеров повреждения дистальных отделов

Таблица 4. Динамика качества жизни по опроснику SGRQ, тесту 6-минутной ходьбы и степени выраженности одышки по шкале mMRC на фоне приема НАС и плацебо

Параметр	НАС	Плацебо	p (НД)
Баллы по SGRQ			
Симптомы			
Исходно, 0-я нед	36,6±3,3	30,7±3,1	0,20
52-я нед	30,2±3,3	24,1±2,9	0,18
Изменение, 52–0-я нед	-6,4±3,4	-8,3±3,7	0,72
Активность			
Исходно, 0-я нед	44,4±3,6	46,1±3,0	0,73
52-я нед	46,3±4,4	40,5±3,5	0,31
Изменение, 52–0-я нед	+0,8±3,6	-5,5±3,4	0,21
Влияние			
Исходно, 0-я нед	21,0±2,1	24,4±2,2	0,27
52-я нед	18,8±1,8	17,0±1,9	0,50
Изменение, 52–0-я нед	-3,5±2,1	-8,4±2,0	0,10
Общая оценка			
Исходно, 0-я нед	30,9±2,5	32,0±2,2	0,74
52-я нед	28,4±2,3	25,3±2,2	0,34
Изменение, 52–0-я нед	-3,3±2,1	-7,4±2,2	0,19
Тест 6-минутной ходьбы, м			
Исходно, 0-я нед	327,9±11,6	338,7±9,9	0,47
52-я нед	339,4±12,4	348,6±12,5	0,61
Изменение, 52–0-я нед	+15,8±7,3	+6,4±6,6	0,34
Баллы по шкале mMRC			
Исходно, 0-я нед, медиана (разброс)	2 (1,3)	2 (2,3)	0,47
52-я нед	2 (1,2)	2 (1,2)	0,26
Изменение, 52–0-я нед	0 (-1,0)	0 (-1,0)	0,49
Примечание. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартная ошибка, если не указано другое.			

дыхательных путей обычно оценивают другие параметры спирометрии и бодиплетизмографии. FEV_{25–75%} – один из наиболее часто применяемых для выявления обструкции малых дыхательных путей спирометрических показателей [23], он тесно коррелирует с индексом FEV₁/FVC, однако у больных с легкой степенью заболевания при возрастании обструкции наблюдается более резкое его снижение по сравнению с FEV₁/FVC. Другие проблемы при применении FEV_{25–75%} связаны с тем, что его значение зависит от усилий пациента, отмечается вариабельность при измерениях, и, кроме того, поскольку при бронходилатации и легочной инфляции возможны изменения FVC, меняется диапазон легочного объема, относительно которого рассчитывается FEV_{25–75%} [23].

МФО является методом, позволяющим оценить ограничение экспираторного потока – ключевого момента в патогенезе ХОБЛ, поскольку именно это вызывает динамическую гиперинфляцию [28]. Метод представляет собой подачу внешних периодических колебаний воздуха во время спокойного дыхания пациента, что приводит к изменению респираторного потока [23]. По соотношению изменений давления подаваемого воздуха и колебаний респираторного потока вычисляется резистивное и реактивное сопротивление [23]. Реактивное сопротивление определяется как эластическими свойствами дыхательных структур (при низких частотах вклад этой составляющей максимален), так и инерционным сопротивлением аппарата вентиляции, которое увеличивается с частотой [20].

Ранее было показано, что резистивное сопротивление при низкой частоте осцилляций и FDer являются чувствительными индикаторами проходимости малых дыхательных путей [13, 14], и была доказана их высокая корреляция с результатами теста вымывания азота [29].

Таблица 5. Побочные эффекты в группах НАС и плацебо

Эффекты	Группа высокой дозы НАС	Группа плацебо
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, доля (%)	3/58 (5,2)	5/62 (8,0)
Примечание. Данные представлены в виде количественного значения, если не указано другое. ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Один человек пожаловался на сухость глаз и боль в мышцах.		

В настоящее время получены доказательства того, что FDer высоко коррелирует с рядом клинических параметров – например, выраженностью одышки при физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ [30], и достаточно чувствителен для выявления ранних стадий респираторных заболеваний у пациентов группы риска – курильщиков, даже в тех случаях, когда стандартные параметры легочной функции еще остаются в пределах нормальных значений [31, 32].

На настоящий момент нет опубликованных данных о влиянии противовоспалительного лечения (например, ИГКС) на изменение параметров осциллометрии у больных ХОБЛ, хотя имеются данные о влиянии воспаления на реактивное сопротивление у таких больных при обострении [23]. По нашим сведениям, это первое исследование, в котором проводилась подобная оценка и доказана эффективность высокой дозы НАС в улучшении функции малых дыхательных путей у больных ХОБЛ. Хотя в большинстве проведенных ранее исследований не была доказана эффективность НАС 600 мг в день у больных ХОБЛ [9, 33, 34], наше исследование продемонстрировало, что прием высокой дозы НАС (600 мг 2 раза в день) в течение 1 года улучшает функцию дистальных дыхательных путей у пациентов, страдающих ХОБЛ.

Различия в результатах между нашим и предыдущими исследованиями могут быть обусловлены более высокими дозами НАС, поскольку известно, что антиоксидантный эффект НАС является дозозависимым [3]. В исследованиях *in vitro* было показано, что муколитический эффект НАС проявляется и при низких дозах, тогда как антиоксидантный – начинает проявляться только при высоких (1,200–1,800 мг в день). Действительно, у человека биодоступность НАС составляет лишь 6–10%, поэтому, если требуется антиоксидантный эффект, нужны более высокие дозы. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что увеличение дозы НАС может приводить к увеличению его биодоступности и снижению времени достижения максимальной концентрации в плазме [39].

Недостаточность низких доз НАС была продемонстрирована в исследовании I.Cotgreave [5]: доза 600 мг в день не приводила к изменению уровней цистеина и GSH в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у здоровых лиц. Аналогичные результаты были получены в исследовании M.Bridgeman и соавт. [40], подтвердивших, что через 5 дней применения высоких доз НАС (600 мг 2 раза в день) увеличивается уровень GSH у пациентов с ХОБЛ, а при низкой дозе (600 мг в день) такой эффект не наблюдался. Кроме того, показано, что высокая доза НАС (1200 мг в день) снижает содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе (источник окислительного стресса) у пациентов со стабильным течением ХОБЛ [41], тогда как через 6 мес терапии низкими дозами НАС (600 мг в день) такого эффекта не наблюдалось [42]. Эти данные подтверждают наше предположение, что для достижения анти-

оксидантного эффекта нужны высокие дозы NAC (≥ 1200 мг в день). M.Kasielski и соавт. [42] показали, что низкие дозы NAC (600 мг в день) могут снижать содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе через 9–12 мес лечения, но не через 6 мес. Это может означать, что для достижения эффекта от низких доз NAC требуется более долгосрочная терапия. Кроме того, данные о более высокой эффективности высокой дозы NAC были получены в исследовании IFIGENIA (Study of the Effects of High-Dose N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), в котором применение высокой дозы NAC (1800 мг в день) в течение 1 года в дополнение к стандартной терапии у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом приводило к достоверному и клинически значимому улучшению диффузионной способности легких и жизненной емкости.

Влияние высокой дозы NAC на функцию легких

Механизм действия на малые дыхательные пути. NAC непосредственно нейтрализует свободные радикалы и, кроме того, выступает предшественником GSH – основного тиольного внутриклеточного антиоксиданта. Следовательно, NAC может восстанавливать нарушенный окислительно-восстановительный статус клетки, модифицировать каскад воспалительных реакций за счет ингибирования редоксчувствительных факторов передачи сигнала в клетках и экспрессии провоспалительных генов [4–6]. Действительно, исследования *in vitro* показали, что NAC снижает вызванное пероксидом водорода повреждение эпителиальных клеток [44]. Высокие дозы NAC также уменьшают толщину стенок эпителия дыхательных путей и снижают гиперплазию бокаловидных клеток у крыс, вызванную табачным дымом [45, 46]. Более того, у человека NAC увеличивает содержание GSH в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [47] и снижает содержание пероксида водорода в выдыхаемом воздухе [41, 42]. Этими противовоспалительными эффектами можно объяснить улучшение функции малых дыхательных путей на фоне приема NAC.

Влияние на гиперинфляцию. Положительное влияние высоких доз NAC на гиперинфляцию легких показано в предыдущих исследованиях. Анализ данных крупного 3-летнего исследования BRONCUS [9] показал, что NAC уменьшает гиперинфляцию даже при низких дозах. Другое рандомизированное контролируемое исследование [48] доказало, что NAC в дозе 1200 мг в день уменьшал гиперинфляцию через 12 нед: было продемонстрировано увеличение постнагрузочных значений IC и FRC, а также снижение соотношения RV/TLC по сравнению с плацебо. Это единственное исследование [48], в которое включались пациенты со стабильным течением ХОБЛ (степень тяжести от умеренной до тяжелой, $FEV_1 < 70\%$) и выраженной гиперинфляцией (среднее значение RV/TLC – 137% должного).

Существует несколько предполагаемых механизмов положительного влияния антиоксидантов (в частности, высоких доз NAC) на гиперинфляцию при ХОБЛ. Во-первых, антиоксиданты могут непосредственно предотвращать развитие эмфиземы: в доклинических исследованиях на крысах было показано, что пероральный прием NAC снижал индуцированное эластазой повреждение [49, 50]. Во-вторых, положительное воздействие на гиперинфляцию может объясняться антиоксидантным и противовоспалительным действием NAC на дистальные дыхательные пути при ХОБЛ. Это предположение согласуется с полученными нами результатами: применение NAC в высокой дозе (600 мг 2 раза в день) уменьшало сопротивление в мелких дыхательных путях больных ХОБЛ, что выражалось значимым повышением $FEF_{25-75\%}$ и улучшением параметров МФО при ХОБЛ стабильного течения. Это снижение сопротивления приводило к уменьшению гиперинфляции в группе пациентов ХОБЛ с эмфиземой. Тем не менее в нашем исследовании не получено досто-

верного увеличения IC и FVC на фоне приема NAC. В отличие от описанных рандомизированных контролируемых исследований [48], показавших благоприятный эффект NAC у пациентов преимущественно с эмфиземой (среднее значение RV/TLC=137% должного), в нашем исследовании была гетерогенная выборка пациентов с разной степенью гиперинфляции. Эта гетерогенность, возможно, и послужила причиной отсутствия увеличения IC.

Влияние высоких доз NAC на частоту обострений

На фоне применения высоких доз NAC наблюдалось достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ (снижение составило 0,75 в год), что согласуется с данными системного обзора [7] по применению муколитической терапии при ХОБЛ/бронхите, на основании которого был сделан вывод, что пероральный прием муколитиков снижает частоту обострений в 2 раза по сравнению с плацебо. Более того, крупномасштабное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PEACE (Effect of Carbocysteine on Acute Exacerbations of COPD) [51], в котором изучалось длительное применение муколитиков (карбоцистеина) при ХОБЛ, показало, что карбоцистеин в дозе 1500 мг достоверно снижал частоту обострений у китайских пациентов, страдающих ХОБЛ.

Мы предполагаем, что подобное снижение частоты обострений ХОБЛ может быть обусловлено антиоксидантным и противовоспалительным действием высоких доз NAC, в результате чего улучшается функция малых дыхательных путей, что и продемонстрировало наше исследование (улучшение показателя FEF_{25-75%} и параметров МФО). Это улучшение функции малых дыхательных путей может снижать гиперинфляцию [48] и частоту обострений ХОБЛ.

Более того, поскольку слизь и воспаленный эпителий являются благоприятной средой для присоединения бактериальной инфекции [52], возможно, NAC снижает частоту обострений за счет подавления адгезии бактерий к клеткам реснитчатого эпителия. Кроме этого, муколитическое действие NAC может снижать вязкость слизи и мокроты в дыхательных путях, что также препятствует связыванию рецепторов клеток эпителия с бактериями. Исследования *in vitro* подтверждают эти предположения, свидетельствуя о том, что пероральный прием муколитиков снижает адгезию бактерий к клеткам фарингеального эпителия у здоровых лиц [52, 53].

Влияние высоких доз NAC на частоту госпитализаций, степень выраженности одышки, качество жизни и толерантность к физическим нагрузкам

Кроме снижения частоты обострений ХОБЛ, на фоне приема NAC по сравнению с плацебо наблюдалась тенденция к снижению числа госпитализаций в связи с ХОБЛ (0,5 раза в год против 0,8 раза в год; $p=0,196$) и средней длительности госпитализации (1,8 дня в год против 4,2 дня в год, $p=0,8$), хотя различия не достигли уровня статистической достоверности. Эти результаты согласуются с данными системного обзора [7], показавшего, что пероральный прием муколитиков может снижать количество дней нетрудоспособности (-0,56, 96% доверительный интервал -0,77--0,35) и риск госпитализации. Ретроспективные исследования показали, что прием NAC ассоциировался с 30% снижением риска повторной госпитализации в связи с ХОБЛ, и это снижение было дозозависимым [54].

Мы полагаем, что различия частоты госпитализаций в нашем исследовании не достигли уровня достоверности из-за недостаточного размера выборки. Для оценки соотношения стоимость-эффективность высоких доз NAC в плане снижения частоты госпитализаций, уменьшения числа обращений за медицинской помощью и снижения

затрат на госпитализации необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки.

Наше исследование не показало значимого улучшения симптомов ХОБЛ, толерантности к физической нагрузке и параметров качества жизни на фоне приема высоких доз NAC. Этому может быть несколько возможных объяснений. Во-первых, маленький объем выборки не обеспечивает адекватной статистической мощности исследования, и поэтому изменение этих клинических параметров не достигло уровня достоверности. Во-вторых, NAC, как и бронходилататоры, воздействует на течение ХОБЛ благодаря антиоксидантным, противовоспалительным и муколитическим свойствам. Следовательно, NAC может не оказывать прямого воздействия на одышку у пациентов с ХОБЛ, несмотря на то, что благоприятное влияние NAC на функцию мелких дыхательных путей было доказано в нашем исследовании.

Безопасность длительной терапии NAC

В нашем исследовании были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость длительного применения NAC в дозе 600 мг 2 раза в день. Не было выявлено достоверных различий в частоте побочных эффектов между группами NAC и плацебо (5,2% против 8,0%). Наиболее часто в нашем исследовании отмечались побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея и гастроэзофагеальный рефлюкс. Серьезные побочные эффекты не отмечались. Существуют данные о длительном применении более высоких доз NAC (1800 мг в день) при интерстициальном легочном фиброзе и хорошей переносимости высоких доз NAC с минимальными побочными эффектами [43].

Значимость и ограничения

По нашим данным, NAC – первое исследование, продемонстрировавшее благоприятный эффект применения MFO и высоких доз NAC на функцию малых дыхательных путей у пациентов со стабильным течением ХОБЛ. В нашем исследовании показаны улучшение функции малых дыхательных путей, снижение частоты обострений ХОБЛ и безопасность длительного лечения высокими дозами NAC больных стабильной ХОБЛ.

Размер выборки в нашем исследовании был недостаточным, чтобы можно было выявить улучшение параметров функции легких (например, параметров MFO), и исследование не обладало достаточной статической мощностью для выявления динамики других клинических параметров. Поэтому требуются дальнейшие исследования длительной терапии высокими дозами NAC с увеличением объема выборки.

Заключение

Высокие дозы NAC (600 мг 2 раза в день) – хорошо переносимая терапия, достоверно снижающая сопротивление малых дыхательных путей (что видно по улучшению показателя FEF_{25-75%} и параметров MFO), уменьшающая частоту обострений у пациентов со стабильным течением ХОБЛ.

Литература

1. Evans MD, Pryor WA. 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): 534–54.
3. Sadowska AM, Manuel-Y-Keenoy B, De Backer WA. 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 OI, Halliwell B, Hoey BM, 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): 593–97.
5. Colgreave IA. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv Pharmacol* 1997; 38: 205–27.

6. Moldeus P, Cotgreave IA, Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986; 50 (Suppl. 1): 31–42.
7. Poole P, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (2): CD001287.
8. Grandjean EM, Bertbet 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): 209–21.
9. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN 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): 1552–60.
10. Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V et al. SaRA Investigators. Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* 2003; 22 (3): 444–9.
11. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum midexpiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972; 52 (6): 725–37.
12. Gelb AF, Zamel N. Simplified diagnosis of small-airway obstruction. *N Engl J Med* 1973; 288 (8): 395–8.
13. Goldman MD, Saadeh C, Ross D. Clinical applications of forced oscillation to assess peripheral airway function. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 148 (1–2): 179–94.
14. Grimby G, Takishima T, Grabam W et al. Frequency dependence of flow resistance in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1968; 47 (6): 1455–65.
15. Evans TM, Rundell KW, Beck KC et al. Airway narrowing measured by spirometry and impulse oscillometry following room temperature and cold temperature exercise. *Chest* 2005; 128 (4): 2412–9.
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. *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2010. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01136239>. 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): 1107–36.
19. Ip MS, Ko FW, Lau AC 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): 384–92.
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): 1026–41.
21. Crim C, Celli B, Edwards LD et al; ECLIPSE investigators. Respiratory system impedance with impulse oscillometry in healthy and COPD subjects: ECLIPSE baseline results. *Respir Med* 2011; 105 (7): 1069–78.
22. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967; 22 (3): 395–401.
23. Burgel PR, 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 JC, Chu F, Utokaparch S et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (26): 2645–53.
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): 477–84.
26. Rabe KF, 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 PR, 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 PM, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25 (1): 186–99.
29. King GG, Downie SR, 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): 165–77.
30. Mabut 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: 165–71.
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): 579–84.
32. Faria AC, Costa AA, Lopes AJ 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): 1295–304.
33. Black PN, Morgan-Day A, McMillan TE 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 PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322 (7297): 1271–4.
35. Benrabmoune M, Therond P, Abedinzadeh Z. The reaction of superoxide radical with N-acetylcysteine. *Free Radic Biol Med* 2000; 29 (8): 775–82.
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. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994; 16 (1): 9–13.
37. Kharazmi A, Nielsen H, Schiøtz PO. 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): 385–92.
39. Borgstrom L, Kagedal B. Dose dependent pharmacokinetics of N-acetylcysteine after oral dosing to man. *Biopharm Drug Dispos* 1990; 11 (2): 131–6.
40. Bridgeman MM, 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): 670–75.
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): 41–7.
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): 448–56.
43. Demedts M, Bebr J, Buhl R et al; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2229–42.
44. Cotgreave IA, Moldeus P. Lung protection by thiol-containing antioxidants. *Bull Eur Physiol Pathol Respir* 1987; 23 (4): 275–77.
45. Jeffery PK, Rogers DF, Ayers MM. Effect of oral acetylcysteine on tobacco smoke-induced secretory cell hyperplasia. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139: 117–22.
46. Rubio ML, Sanchez-Cifuentes MV, Ortega M et al. N-acetylcysteine prevents cigarette smoke induced small airways alterations in rats. *Eur Respir J* 2000; 15 (3): 505–11.
47. Bridgeman MM, 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): 381–6.
49. Hanaoka M, Droma Y, Chen Y et al. Carbocysteine protects against emphysema induced by cigarette smoke extract in rats. *Chest* 2011; 139 (5): 1101–8.
50. Rubio ML, Martin-Mosquero MC, Ortega M et al. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Chest* 2004; 125 (4): 1500–6.
51. Zheng JP, Kang J, Huang SG et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371 (9629): 2013–18.
52. Niederman MS, Rafferty TD, Sasaki CT 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): 333–6.
54. Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, Lammers JW. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (5): 795–8.