РОЛЬ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.И. Овчаренко, В.А. Капустина

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Контакты: Светлана Ивановна Овчаренко svetfik@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – социально значимое заболевание, для которого характерен рост заболеваемости и смертности. В его основе лежат воспаление и нарушение равновесия в системе оксиданты-антиоксиданты. Включение в комплексное лечение муколитического препарата с антиоксидантной активностью N-ацетилцистеина улучшает клиническую картину заболевания, снижает частоту обострений и улучшает качество жизни больных с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, N-ацетилцистеин

ROLE OF N-ACETYL-CYSTEINE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.I. Ovcharenko, V.A. Kapustina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a social disease that is characterized by increased morbidity and mortality rates. Its basis is inflammation and imbalance in the oxidant-antioxidant system. Incorporation of a mucolytic agent with the antioxidant activity of N-acetylcysteine into complex treatment improves the clinical picture of the disease, reduces the frequency of exacerbations, and improves quality of life in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, N-acetylcysteine

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний и одна из ведущих причин смерти во всем мире [1, 2]. Распространенность ХОБЛ во всех возрастных группах составляет около 1%, а у пациентов старше 40 лет она достигает 10% и более [3]. В среднем в мире каждые 10 с от ХОБЛ умирает 1 человек. По неутешительным прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, если не будут приняты меры, направленные на уменьшение воздействия факторов риска, особенно табачного дыма, общая смертность от ХОБЛ в ближайшие 10 лет возрастет более чем на 30%, сделав ее 3-й по значимости причиной смерти в мире [4].

Патогенез ХОБЛ. Роль оксидативного стресса

Как известно, ХОБЛ – это хроническое воспалительное заболевание, вызванное различными факторами, главным из которых является табакокурение, и протекающее с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей и паренхимы легких с формированием эмфиземы. В основе патогенеза ХОБЛ лежит особая воспалительная реакция, которая ведет к частично обратимому или с течением времени

необратимому ограничению скорости воздушного потока. Помимо локального воспалительного ответа, у больных с ХОБЛ развивается системное воспаление с вовлечением ряда органов и тканей, что делает клинические проявления заболевания очень разнообразными. Первыми же и основными клиническими проявлениями ХОБЛ, с которыми пациенты обращаются к врачу, являются кашель, чаще сопровождаемый отделением мокроты, и нарастающая одышка. Эти симптомы наиболее выражены в утренние часы. Течение заболевания представляет собой чередование стабильной фазы и обострения. Клинические проявления ХОБЛ у каждого пациента имеют свои особенности, но для всех больных характерно прогрессирующее изменение болезни, постепенно ведущее к необратимым изменениям в легких, особенно если воздействие ингалируемых патогенных агентов не прекращается [5].

Помимо воспаления, в патогенезе и прогрессировании ХОБЛ играет роль и дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты. Органы дыхания в силу своей анатомии и физиологии подвержены постоянному воздействию экзогенных аэрополлютантов, главным образом атмосферной пыли, выхлопных газов, промышленных выбросов, табачного дыма

и патогенных микроорганизмов. Под действием сигаретного дыма и других вдыхаемых частиц в легочной ткани происходит образование оксидантов (свободных радикалов и активных форм кислорода) и их высвобождение из активированных клеток воспаления, в частности макрофагов и нейтрофилов. Естественной защитой от избыточного действия оксидантов служит система антиоксидантов, которая поддерживает концентрацию свободных радикалов и активных форм кислорода на безопасном уровне. В нее входят антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, пероксиредоксины), низкомолекулярные антиоксиданты (глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота, α -токоферол, каротиноиды, биофлавоноиды и др.), а также белки, связывающие ионы металлов переменной валентности, в первую очередь железа (ферритин, трансферрин). При избытке оксидантов или истощении системы эндогенных антиоксидантов развивается окислительный, или оксидативный, стресс [6, 7], который сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи, повышением экссудации плазмы и оказывает мощное повреждающее действие на все структурные компоненты легких, приводя к необратимым изменениям легочной паренхимы, дыхательных путей и сосудов легких [8, 9].

В связи со столь высокой ролью оксидативного стресса в патогенезе ХОБЛ применение антиоксидантных препаратов при этом заболевании становится очень актуальным. С позиций доказательной медицины наиболее изученным препаратом с антиоксидантными свойствами является N-ацетилцистеин (флуимуцил).

Характеристика препарата

N-ацетилцистеин был выделен в начале 60-х годов прошлого века и стал применяться у больных с респираторными заболеваниями, сопровождаемыми мукостазом [10], поскольку относится к группе муколитических препаратов.

Муколитические свойства N-ацетилцистеина обусловлены содержанием сульфгидрильных групп в молекуле препарата, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходят деполимеризация макромолекул, снижение вязкости и адгезивности бронхиального секрета, вследствие чего мокрота легче отделяется при кашле. За счет усиления двигательной активности ресничек мерцательного эпителия для эвакуации менее вязкого секрета препарат оказывает также отчетливое мукокинетическое действие. Наконец, N-ацетилцистеин уменьшает гиперплазию бокаловидных клеток и оказывает мукорегуляторный эффект – стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов.

Антиоксидантные свойства N-ацетилцистеина обусловлены, с одной стороны, наличием свободных

тиоловых групп, которые способны взаимодействовать с активными формами кислорода [11], и образованием дисульфида N-ацетилцистеина [12] (так называемая прямая антиоксидантная активность препарата), а с другой стороны, тем, что он является предшественником глутатиона, природного трипептида, состоящего из глицина, цистеина и глутаминовой кислоты (непрямая антиоксидантная активность). Глутатион служит центральным фактором защиты против эндогенных токсичных агентов (продуктов клеточного дыхания и метаболизма фагоцитов) и экзогенных агентов (оксида азота, оксида серы, других компонентов табачного дыма и поллютантов). Окисленный глутатион действует в клетках как акцептор водорода, восстановленный глутатион – как донор водорода. В организме синтез глутатиона происходит в основном в печени и легких. N-ацетилцистеин выступает в роли предшественника глутатиона, так как довольно легко проникает в клетки, где путем деацетилизации превращается в цистеин [13].

Еще одна особенность N-ацетилцистеина заключается в его способности уменьшать процесс адгезии бактерий к эпителию слизистой бронхов и, таким образом, снижать эндобронхиальную колонизацию. Применение метода браш-биопсии у пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ в ходе одного исследования показало, что длительная терапия N-ацетилцистеином в дозе 400–600 мг/сут достоверно снижает выраженность бактериальной нагрузки в дыхательных путях по сравнению с контрольной группой [14]. Авторы другого исследования при проведении электронной микроскопии обнаружили, что N-ацетилцистеин способен уменьшать адгезию одного из обитателей воздухоносных путей – *Moraxella catarrhalis* – на эпителиальных клетках глотки. При этом эффект оказался дозозависимым и, возможно, связан со снижением частоты и продолжительности обострений хронических заболеваний органов дыхания на фоне лечения N-ацетилцистеином [15].

Фармакокинетика N-ацетилцистеина хорошо изучена. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2–3 ч после перорального введения, период полувыведения из плазмы равен 6,3 ч. Препарат активно метаболизируется в печени, поэтому биодоступность составляет порядка 10%. N-ацетилцистеин выпускается в различных лекарственных формах – таблетках, гранулах и ампулированных растворах. Препарат может применяться как системно (внутрь, парентерально путем инъекций), так и местно – в виде ингаляций и эндотрахеальных инстилляций. Было показано, что уровни цистеина и глутатиона возрастают как в плазме крови, так и в легочной ткани после перорального применения N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут, однако для подавления оксидативного стресса эта суточная доза может быть недостаточной; высокие дозы N-ацетилцистеина (1200–1800 мг/сут) эффективнее стандартных.

Клинические исследования эффективности N-ацетилцистеина

Роль муколитических препаратов в лечении ХОБЛ остается спорной. В соответствии с одним из основополагающих руководств – Глобальная инициатива по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) [5] – группа этих препаратов не входит в число базисных средств, рекомендуемых для лечения ХОБЛ (уровень доказательности D). Вместе с тем ряд недавно проведенных независимых метаанализов исследований по применению N-ацетилцистеина более чем у 2000 больных с ХОБЛ показал, что продолжительное (в течение 3–6 мес) лечение N-ацетилцистеином в дозе 600 мг/сут сопровождается достоверным уменьшением частоты обострений на 23–29%, а также их продолжительности и тяжести при минимальных изменениях показателей бронхиальной проходимости [16–20]. Поэтому антиоксиданты, и N-ацетилцистеин в частности, могут быть рекомендованы к применению в комплексном лечении у больных с ХОБЛ с частыми обострениями (уровень доказательности B) [21–24].

Наиболее продолжительным исследованием эффективности N-ацетилцистеина при ХОБЛ стало многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC Cost-Utility Study), в ходе которого N-ацетилцистеин применяли в дозе 600 мг/сут у больных с ХОБЛ со среднетяжелым и тяжелым течением в течение 3 лет [19]. Анализ динамики легочной функции показал, что темпы ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ-1) были сходными в группах применения N-ацетилцистеина и плацебо (56 и 47 мл/год соответственно), динамика показателя жизненной емкости легких также не различалась. В то же время длительное применение N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут приводило к уменьшению легочной гиперинфляции, что выражалось в снижении функциональной остаточной емкости легких у всех больных на 374 мл, а у больных с тяжелой стадией ХОБЛ даже на 509 мл, тогда как в группе плацебо тот же показатель со временем только нарастал.

Что касается обострений ХОБЛ, то их число не отличалось между группами пациентов, принимавших N-ацетилцистеин и плацебо. Однако среди больных, не принимавших ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), риск развития обострений был на 22% ниже при длительном приеме N-ацетилцистеина 600 мг/сут по сравнению с группой плацебо (отношение шансов 0,79; $p = 0,04$), а в случае развития обострения ХОБЛ тяжесть его была значительно ниже по сравнению с таковой у больных, получавших плацебо. Таким образом, совместный прием ИГКС ослабляет протективный эффект N-ацетилцистеина. оказываемый на развитие обострений ХОБЛ, что, вероятно, связано с различными механизмами действия, благодаря которым лекарственные препараты приводят к уменьше-

нию числа обострений. Другим объяснением снижения числа обострений ХОБЛ у пациентов, не принимавших ИГКС, может быть вклад N-ацетилцистеина в защиту от вирусных инфекций. Так, мультицентровое исследование, посвященное изучению роли N-ацетилцистеина при респираторных вирусных заболеваниях, показало, что назначение N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут в зимние месяцы приводит к значительному снижению частоты развития и тяжести гриппоподобных эпизодов и снижает число манифестных форм гриппа [25].

Важно помнить, что современные руководства рекомендуют использование ИГКС у больных с тяжелым течением при наличии частых обострений ХОБЛ. В то же время N-ацетилцистеин должен назначаться пациентам на более ранних стадиях заболевания, а также тем больным, которым по разным причинам не показана терапия ИГКС.

Многие исследователи отмечают дозозависимый эффект N-ацетилцистеина как антиоксиданта в терапии больных с ХОБЛ. Показано, что содержание маркеров оксидативного стресса (перекись водорода) в конденсате выдыхаемого воздуха снижается через 9 мес после приема N-ацетилцистеина в дозе 600 мг/сут [26] и уже через 1 мес при использовании более высокой дозы – 1200 мг/сут [27]. По другим данным, повышение уровня глутатиона, одного из антиоксидантов, в сыворотке крови у больных с ХОБЛ наблюдалось уже после 5 дней приема N-ацетилцистеина в дозе 1800 мг/сут и не отмечалось при лечении препаратом в меньшей дозе [28]. В то же время при обострении ХОБЛ применение более высоких доз препарата приводит к более быстрому разрешению системной воспалительной реакции: уровни маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-8) быстрее снижаются у больных, ежедневно получающих 1200 мг N-ацетилцистеина, нежели в стандартной дозировке [29]. Кроме того, у больных с ХОБЛ, нуждающихся в длительной кислородотерапии, с повышением дозы N-ацетилцистеина до 1800 мг/сут уменьшается проявление нежелательных эффектов терапии кислородом, а именно полностью предотвращается окисление белков в рамках оксидативного стресса [30]. Отсюда следует, что наиболее выраженные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты препарата при лечении пациентов с ХОБЛ наблюдаются при назначении высоких доз N-ацетилцистеина (1200–1800 мг/сут).

В то время как для врача одной из главных задач при ведении больных с ХОБЛ является предотвращение прогрессирования заболевания, для пациента на первый план выступает улучшение самочувствия и в целом качества жизни (КЖ) в его понимании. В упоминавшемся исследовании BRONCUS [19], помимо оценки влияния N-ацетилцистеина на частоту обострений ХОБЛ и динамику легочной функции, изучали влияние терапии на КЖ больных при помощи опросников Госпиталя Св. Георгия (SGRQ) и Euroqol-5D. В первый

год терапии N-ацетилцистеином наблюдалось статистически значимое улучшение КЖ, однако затем происходило постепенное ухудшение данного показателя, что, вероятно, отражает естественное течение заболевания. Наиболее выраженное положительное влияние антиоксидантной терапии было отмечено в подгруппе пациентов, не принимавших ИГКС, что схоже с результатами анализа частоты обострений в данной категории больных.

Стоит отметить не только клиническую эффективность N-ацетилцистеина при лечении больных с ХОБЛ, но и его фармакоэкономический эффект. Показано, что при включении N-ацетилцистеина в комплексное лечение ХОБЛ одновременно со снижением частоты обострений происходит снижение числа случаев госпитализаций и количества дней нетрудоспособности, что влечет за собой снижение как прямых, так и непрямых затрат на лечение [31].

Собственные данные по применению N-ацетилцистеина у больных с ХОБЛ

Мы имеем собственный опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении больных с ХОБЛ. Нами было проведено открытое исследование клинической эффективности препарата в высокой дозе (1200 мг/сут) среди 36 пациентов (18 мужчин и 12 женщин) с ХОБЛ в фазе стабильного течения. N-ацетилцистеин назначали в дополнение к базовой терапии в дозе 600 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.

Исходно и ежемесячно при каждом визите определялась динамика клинических симптомов заболевания (выраженность кашля, одышки и количества отделяемой мокроты). Оценка респираторной симптоматики проводилась в баллах – от 0 (отсутствие симптома) до 3 (значительная выраженность симптома). Исходно и через 6 мес лечения изучалась функция внешнего дыхания, для оценки уровня повседневной активности больных и мониторинга течения заболевания проводился тест 6-минутной ходьбы (6-МТ). КЖ пациентов с ХОБЛ изучалось исходно и через 6 мес с помощью Краткого опросника оценки статуса здоровья (официальный русскоязычный аналог Short Form Medical Outcomes Study, SF-36) и опросника SGRQ.

Средний возраст исследуемых составил $66,7 \pm 7,9$ года, длительность ХОБЛ – от 1 до 12 лет. По тяжести заболевания (согласно критериям GOLD) пациенты распределились следующим образом: I стадия – 9, II – 6, III – 6 и IV – 9 больных. У большинства преобладал эмфизематозный вариант заболевания ($n = 17$).

Уже через 1 мес после добавления N-ацетилцистеина в высоких дозах к базисной терапии у пациентов уменьшились одышка (с 1,8 до 0,9 балла), кашель (с 1,1 до 0,8 балла) и выделение мокроты (с 1,0 до 0,6 балла). Улучшение отхождения мокроты в начале лечения сменилось уменьшением ее отделения. Через

6 мес активного лечения у больных было отмечено нарастание толерантности к физической нагрузке, что выразилось в достоверном увеличении пройденной дистанции при проведении 6-МТ как в абсолютных значениях (с $405,7 \pm 70,3$ до $434,2 \pm 81,3$ м, $p < 0,05$), так и в процентном отношении к должным величинам (с $82,5 \pm 11,4$ до $87,2 \pm 11,4\%$, $p < 0,05$). В то же время значения ни одного из спирометрических параметров не претерпели существенных изменений: показатели легочной функции остались на прежнем уровне. Однако в данном случае значимым является уже то, что за полгода наблюдения за пациентами с ХОБЛ у них не произошло падение ОФВ-1.

У большинства больных исходные показатели КЖ были ниже по сравнению со среднепопуляционными значениями. На фоне терапии больных с ХОБЛ N-ацетилцистеином в высоких дозах отмечено улучшение КЖ по целому ряду показателей. Так, повторное измерение КЖ по SF-36 через 6 мес лечения показало статистически значимое улучшение показателей физического статуса (шкалы «физическая активность», «боль» и «общее состояние здоровья») и психосоциального статуса («общее состояние здоровья», «роль эмоциональных проблем в ограниченной жизнедеятельности» и «психическое здоровье»). Однако из суммарных показателей значимо улучшился лишь психосоциальный компонент здоровья ($p < 0,05$), тогда как физический компонент остался на прежнем уровне. Это можно объяснить вовлечением в системный процесс психоэмоциональной сферы больных с развитием тревожных, депрессивных расстройств, отчасти уменьшающихся на фоне лечения, вероятно, за счет облегчения респираторной симптоматики.

При повторном исследовании КЖ по опроснику SGRQ отмечены еще более ощутимые изменения: достоверное улучшение по всем шкалам, причем сильнее всего в доменах «симптомы» (улучшение КЖ на 29,5%) и «сумма» (улучшение на 22,3%). Суммарная оценка КЖ снизилась на 8,1 балла ($p < 0,001$), что является клинически значимым.

Заключение

Комплексное лечение пациентов с ХОБЛ может включать в себя N-ацетилцистеин – муколитический препарат, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, достоверно улучшающий клиническую картину и качество жизни пациентов, снижающий число обострений и госпитализаций. В связи с тем что наиболее выраженные антиоксидантные и противовоспалительные эффекты препарата проявляются при назначении высоких доз N-ацетилцистеина, рекомендуется применение препарата в дозе 1200–1800 мг/сут, особенно у больных с ХОБЛ с более ранними стадиями заболевания, а также пациентам, которым по разным причинам не показана терапия ИГКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765–73.
2. Pauwels R.A., Rabe K.F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613–20.
3. Chapman K. R., Mannino D. M., Soriano J. B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188–207.
4. The global burden of disease. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden>
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2009 (www.goldcopd.com).
6. Macnee W., Rahman I. Oxidants and antioxidants as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 2):58–65.
7. Repine J.E., Lankhorst I.L.M., Debacker W.A. et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:341–57.
8. Rahman I., Macnee W. Role of oxidants/antioxidants in smoking induced lung diseases. *Free Radic Biol Med* 1996;21:669–81.
9. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(4):269–80.
10. Sheffner A.L., Medler E.M., Jacobs L.W., Sarett H.P. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Resp Dis* 1964;90:721–9.
11. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M. et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *J Free Radic Biol Med* 1989;6:593–7.
12. Cotgreave I.A. N-acetylcysteine: pharmacological considerations and experimental and clinical applications. *Adv Pharmacol* 1997;38:205–27.
13. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berggren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. *Respiration* 1986;50:31–42.
14. Riise G.C., Larsson S., Jeansson S. et al. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Respir J* 1994;7:94–101.
15. Zheng C.H., Ahmed K., Rikitomi N. et al. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol Immunol* 1999;43(2):107–13.
16. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000;16:253–62.
17. Grandjean E.M., Berthet P., Ruffmann R. et al. Efficacy of oral longterm N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a metaanalysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000;22:209–21.
18. Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271–4.
19. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P.N.R. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2005;365:1552–60.
20. Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P. N-Acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006;3:195–202.
21. Hansen N.C., Skriver A., Brorsen-Riis L. et al. Orally administered N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with mild chronic bronchitis. *Respir Med* 1994;88(7):531–5.
22. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine and exacerbation rates in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax* 1985;40(11):832–5.
23. Boman G., Backer U., Larsson S. et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983;64(6):405–15.
24. Rasmussen J.B., Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1988;1(4):351–5.
25. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza symptomatology and improvement of immunological parameters due to long-term treatment with N-acetylcysteine. *Eur Respir J* 1997;10:1535–41.
26. Kasielski M., Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95:448–56.
27. De Benedetto F., Aceto A., Formisano S. et al. Long-term treatment with N-acetylcysteine (NAC) decreases hydrogen peroxide level in exhaled air of patients with moderate COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A725.
28. Bridgeman M.M., Marsden M., Selby C. et al. Effect of N-acetylcysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue. *Thorax* 1994; 49:670–5.
29. Zuin R., Palamidese A., Negrin R. et al. High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Drug Invest* 2005;25:401–8.
30. Foschino Barbaro M., Serviddio G., Resta O. et al. Oxygen therapy at low flow causes oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: Prevention by N-acetylcysteine. *Free Rad Res* 2005;39(10):1111–8.
31. Granjean E.M., Berthet P.H., Ruffmann R. et al. Cost-effectiveness analysis of oral NAC as preventive treatment in chronic bronchitis. *Pharmacol Res* 2000;42:39–50.