



# Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике

ФГУ НИИ  
пульмонологии  
ФМБА России

К.м.н. С.Ю. ЧИКИНА

Среди них в последние десятилетия большое внимание уделяется антиоксидантной активности, связанной, во-первых, с тем, что препарат является производным аминокислоты цистеина, и его тиольные группы напрямую взаимодействуют с электрофильными группами свободных радикалов [4–7], а во-вторых, с тем, что NAC, являясь предшественником глутатиона, обладает и непрямыми антиоксидантными свойствами, усиливая активность глутатион-S-трансферазы, глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и ряда других ферментов, участвующих в поддержании баланса в системе «оксиданты – антиоксиданты». Не исключено влияние препарата на процесс репарации ДНК [8, 9]. В экспериментах на животных получены данные о способности NAC ингибировать различные гистопатологические, цитологические, метаболические процессы и молекулярные повреждения, вызванные мутагенами и/или канцерогенами [3, 6, 10, 11]. В настоящее время наиболее изученным является Флуимуцил (N-ацетилцистеин), производимый фармакологической компанией «Zambon Group» (Италия). В данном обзоре литературы суммированы сведения о прак-

*N-ацетилцистеин (NAC) известен в клинической практике с 50-х годов прошлого столетия. Первоначально препарат использовался как муколитик в лечении патологии органов дыхания [1–3], и это его свойство наиболее широко известно и востребовано. Однако помимо муколитической активности NAC обладает и другими разнообразными химическими свойствами.*

тическом использовании антиоксидантных свойств NAC в современной медицине.

## Источники информации

Сбор информации проводился в электронной базе данных Medline и базе данных British Medical Journal с 1960 по май 2010 г. по ключевым словам «N-acetylcysteine» и «antioxidant». В обзор включались в первую очередь высокодоказательные исследования (рандомизированные плацебо-контролируемые с двойным слепым дизайном), метаанализы и систематические обзоры.

## Респираторные вирусные инфекции

При вирусных инфекциях происходит активация фагоцитов, в результате чего повышается

продукция свободных радикалов и нарушается иммунная противовирусная защита, что ведет к цитотоксическим эффектам, обуславливающим всю клиническую симптоматику острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [12, 13]. В 1997 г. S. De Flora и соавт. провели многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование [14], в котором показали превентивное действие Флуимуцила при развитии ОРВИ. В исследовании участвовали 262 пациента без хронической респираторной патологии, 78% которых были старше 65 лет. Флуимуцил назначался в дозе 1200 мг/сут перорально в течение полугода (с октября – ноября по апрель – май). Препарат не влиял на противовирусный иммунитет непосредственно,



но в 3 раза снижал частоту манифестных форм ОРВИ, уменьшал выраженность как респираторных, так и общих симптомов заболевания (головная боль, миалгия, артралгия). Максимальная эффективность препарата наблюдалась в период наивысшей заболеваемости ОРВИ. На фоне приема Флуимуцила заболевание протекало значительно легче (частота тяжелых форм 2 и 6% в группах Флуимуцила и плацебо соответственно, среднетяжелых форм – 26 и 47% соответственно,  $p = 0,02$ ), быстрее наступало выздоровление (длительность постельного режима от 0,7 до 1,8 дней в группе Флуимуцила и от 1,8 до 3,2 дней в группе плацебо,  $p$  от 0,05 до 0,001). Эти эффекты препарата авторы объясняют антиоксидантной активностью и регулирующим воздействием на продукцию и высвобождение цитокинов [15]. Препарат при назначении в указанной дозе в течение длительного времени хорошо переносился, частота побочных эффектов не отличалась достоверно от таковой в группе плацебо.

*При вирусных инфекциях происходит активация фагоцитов, в результате чего повышается продукция свободных радикалов и нарушается иммунная противовирусная защита, что ведет к цитотоксическим эффектам.*

В последующие годы интерес к влиянию НАС на вирусные респираторные инфекции снизился, но в 2000-х годах вновь возрос: в экспериментальных исследованиях на мышах показано, что сочетанная терапия НАС и противовирусными препаратами (рибавирином [16] либо озелтамивиром [17]) повышает выживаемость при гриппе с 58 до 92% и с 60 до 100% по сравнению с монотерапией противовирусными препаратами.

## **Хроническая обструктивная болезнь легких**

В литературе давно обсуждается влияние НАС на частоту обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако единое мнение на этот счет отсутствовало до 2006 г., когда был опубликован метаанализ E.R. Sutherland [18]. Выполненный авторами анализ 8 рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований показал, что НАС снижает риск обострения ХОБЛ почти на 50% по сравнению с плацебо. Благодаря этим результатам НАС является единственным муколитиком, длительное применение которого оправдано и целесообразно у больных ХОБЛ [19].

## **Дисфункция дыхательных мышц**

Результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых перекрестных исследований [20–23], одно из которых было рандомизированным [20], подтвердили, что НАС нейтрализует оксидативные сдвиги, возникающие под воздействием интенсивной физической нагрузки (повышает уровень восстановленного глутатиона в эритроцитах и плазме крови во время нагрузки и в течение восстановительного периода; нормализует соотношение восстановленного глутатиона к общему глутатиону) [20], а также повышает концентрацию восстановленного глутатиона в мышечной ткани [22]. НАС увеличивал выносливость мышц и, соответственно, период времени до наступления усталости мышц, причем этот эффект напрямую зависел от максимального потребления кислорода на фоне нагрузки и был лучше выражен у более тренированных лиц [22]. Протективное влияние препарата на мышечную ткань авторы объясняли возможным ослаблением ингибирующего воздействия активных форм кислорода на  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -азу миоцитов.

С дисфункцией и утомляемостью дыхательных мышц связан один из механизмов развития дыхательной недостаточности при тяжелой ХОБЛ [24–27]. С. Koechlin и соавт. [28] в рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании у 9 больных тяжелой стабильной ХОБЛ создавали физическую нагрузку на мышцы нижних конечностей на фоне приема НАС (1800 мг/сут перорально в течение 4 дней). После приема препарата выносливость мышц возрастала в среднем на 25% при неизменном уровне одышки и усталости, в то время как в группе плацебо одышка усилилась на 26%, ощущение мышечной утомляемости – на 94%.

## **Идиопатический легочный фиброз**

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – одно из самых прогностически неблагоприятных интерстициальных заболеваний легких, в патогенезе которого ведущая роль отводится дисбалансу в системе «оксиданты–антиоксиданты» со значительным снижением уровня глутатиона в респираторной системе [29, 30]. В настоящее время ни для одной группы лекарственных препаратов не доказана эффективность в лечении этого заболевания [31], однако добавление НАС к преднизолону или азатиоприну в течение 12 мес. в высоких (1800 мг/сут) дозах позволяет достоверно улучшить жизненную емкость и диффузионную способность легких [32], хотя механизм такого эффекта окончательно не ясен. Тем не менее НАС включен в международные клинические рекомендации по лечению ИЛФ [31].

## **Острый респираторный дистресс-синдром**

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – острое диффузное поражение легочной ткани, в основе которого лежит цитотоксическое повреждение, обусловленное оксидативным стрессом. Причинными факторами ОРДС



служат множество экзо- и эндогенных воздействий, включая прямое повреждение легких в результате аспирации желудочного содержимого либо ингаляции токсических веществ, а также факторы, оказывающие не прямое воздействие (например, тяжелая пневмония, бактериальный сепсис, острый панкреатит, переливание больших объемов крови) [33, 34]. Активация и повреждение нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток респираторной системы ведет к высвобождению цитокинов и другим медиаторам воспаления и образованию токсических активных форм кислорода (супероксид-анион, гидроксильный радикал, перекись водорода, гипохлорит-анион и т.д.), которые вызывают деструкцию ДНК, окисление липидов, инактивацию оксида азота, деградацию белков и т.д. [35]. Получены убедительные доказательства того, что свободные радикалы играют ключевую роль в патогенезе ОРДС [36]. В некоторых клинических исследованиях НАС оказывал положительное влияние на показатели оксигенации и выживаемость больных, но такие результаты были получены далеко не всеми исследователями [37–40]. В 2004 г. N. Adhikari и соавт. [41] опубликовали мета-анализ 33 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием суммарно 3272 больных с ОРДС, при этом не было подтверждено влияние НАС на раннюю летальность этих больных. Однако позже M. Moradi и соавт. [42] показали, что эффективность НАС при ОРДС зависит от полиморфизма глутатион-S-трансферазы. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

### Рентгеноконтрастная нефропатия

Интерес к НАС как к препарату, способному предотвратить развитие рентгеноконтрастной нефропатии (РКН), возрос после публикации результатов исследования M. Terpe и соавт. [43], которые предотвратили повышение сыво-

роточного креатинина у больных с хронической почечной недостаточностью на фоне введения рентгеноконтрастного вещества. Однако в результате последующих исследований были получены противоречивые результаты, вероятно, связанные с включением в них больных с разной степенью риска развития РКН, длительностью введения НАС и сроками его назначения относительно введения рентгеноконтрастного вещества, а также небольшими выборками больных в большинстве исследований.

В последние годы опубликованы результаты двух метаанализов по этой теме. В 2003 г. R. Brick и соавт. [44] при анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований получили, что суммарный позитивный эффект выразился в снижении риска развития РКН на 56% в группах, получавших НАС. Несколько лет спустя A.M. Kelly и соавт. [45] показали, что среди многих лекарственных препаратов с предполагаемым ренопротективным эффектом (теофиллин, фенолдопам, илопрост, статины, допамин, триметазидин, бикарбонат, аскорбиновая кислота, фуросемид, маннитол) только НАС достоверно снижал риск РКН по сравнению с физиологическим раствором (относительный риск – 0,62, 95-процентный доверительный интервал (ДИ) – 0,44–0,88).

### Толерантность к нитратам

Большую проблему в кардиологии представляет развитие толерантности к нитратам. Потенциальный механизм этого явления включает нарастающий дефицит сульфгидрильных групп, развивающийся в результате биотрансформации нитратов в вазоактивные S-нитротиолы и оксид азота [46]. Способность НАС как донатора сульфгидрильных групп предотвращать развитие либо снижать толерантность к нитратам, усиливать острый эффект нитроглицерина по-разному оценивается в разных исследованиях. При длительном

(4 мес.) лечении трансдермальной формой нитроглицерина 200 больных с нестабильной стенокардией с добавлением перорального НАС в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании получено значительное снижение частоты неблагоприятных исходов (летальных исходов, инфарктов миокарда, рефрактерных форм стенокардии) [47]. Вместе с тем частота непереносимости нитроглицерина возросла почти в 2 раза по сравнению с группой, получавшей нитроглицерин без НАС.

*После приема препарата выносливость мышц возрастала в среднем на 25% при неизменном уровне одышки и усталости, в то время как в группе плацебо одышка усилилась на 26%, ощущение мышечной утомляемости – на 94%.*

При добавлении к изосорбиду динитрату в исследовании S. Boesgaard и соавт. [48] НАС позволил достоверно увеличить переносимость физической нагрузки до появления 1 мм депрессии сегмента ST и ангинозных болей.

Поддерживая баланс в системе «оксиданты – антиоксиданты», НАС потенцирует эффекты оксида азота, в том числе его вазодилатирующее воздействие, лежащее в основе действия нитропрепаратов, при отсутствии толерантности к ним. Это было подтверждено в работах N.P. Andrews и соавт. [49] и J.D. Horowitz и соавт. [50], когда коронарная вазодилатация, оцениваемая при катетеризации коронарных артерий, существенно повышалась при интракоронарном введении НАС одновременно с нитропруссидом натрия либо нитроглицерином по сравнению с таковой у больных, которым вводились только нитраты. В то же время в других работах показано,



что НАС не влиял на развитие толерантности, а при назначении на фоне уже развившейся толерантности к нитратам не улучшил эффекты последних [51, 52].

Другой аспект возможного применения НАС в кардиологической практике связан с острым повреждением миокарда. Внутривенное введение препарата в дозе 100 мг/кг в течение 2 недель после успешной медикаментозной реканализации тромбированных коронарных артерий уменьшило площадь инфарктной зоны на 58,8% по сравнению с пациентами, получившими такую же эффективную тромболитическую терапию без НАС [53].

*Максимальная эффективность препарата (100%) отмечается при введении его в первые 8–24 ч после приема парацетамола, хотя НАС эффективен и при введении в более поздние сроки, в том числе при развитии быстро прогрессирующей печеночной недостаточности. В случае последней НАС уменьшает частоту развития печеночной энцефалопатии и улучшает внутритканевую транспорт и потребление кислорода.*

В метаанализе 13 исследований W.L. Baker и соавт. [54] получили, что НАС достоверно (на 36%, 95-процентный доверительный интервал – 2–58%) снижает частоту развития мерцательной аритмии как послеоперационного осложнения при кардиохирургических вмешательствах.

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

## **Заболевания печени**

В литературе имеются отдельные сообщения об опыте применения НАС при острых и хронических вирусных гепатитах В и С, основанном, с одной стороны, на исследованиях *in vitro*, в которых показано, что НАС подавляет репликацию вируса гепатита В на посттранскрипционном уровне [55], а с другой – на способности препарата снижать концентрацию свободных радикалов, образующихся в гепатоцитах при воспалении [56, 57]. Результаты этих работ неоднозначны. Часть авторов сообщают, что при добавлении НАС к интерферону-альфа, по сравнению с лечением только интерфероном, обострения гепатита С развивались реже и позже [58], а у больных хроническим гепатитом В, резистентных к терапии интерфероном-альфа, добавление 1200 мг/сут перорального НАС в течение 1 мес. привело к нормализации интралимфоцитарного глутатиона, выраженному снижению репликации вируса гепатита С в лимфоцитах и уровня виремии и усилению эффектов интерферона-альфа [59].

В других исследованиях не было выявлено преимуществ комбинированной терапии НАС и интерфероном в лечении хронических вирусных гепатитов С [60] и В [61, 62], а также острых вирусных гепатитов В и С [63].

В последние годы исследования в этом направлении не проводятся.

## **Антитоксические эффекты N-ацетилцистеина**

Наиболее часто лекарственные токсические эффекты наблюдаются при передозировке парацетамола (ацетаминофена) [64]. При пероральном приеме ацетаминофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация его в плазме достигается менее чем через 1 ч. Метаболизм препарата происходит в печени, 95% метаболитов ацетаминофена представляют собой нетоксичные конъюгаты глюкуронида и сульфата. Токсичность ацетаминофена обуслов-

лена его метаболитом N-ацетил-p-бензохинониминном (NAPQI), который составляет 5% всех метаболитов. При приеме парацетамола в обычных терапевтических дозах этот метаболит быстро детоксицируется путем необратимого конъюгирования с сульфгидрильной группой глутатиона и выводится почками [65]. НАС является специфическим антидотом ацетаминофена, повышая концентрацию глутатиона плазмы, непосредственно связываясь с NAPQI и усиливая конъюгацию ацетаминофена с сульфатом. Максимальная эффективность препарата (100%) отмечается при введении его в первые 8–24 ч после приема парацетамола, хотя НАС эффективен и при введении в более поздние сроки, в том числе при развитии быстро прогрессирующей печеночной недостаточности [66]. В случае последней НАС уменьшает частоту развития печеночной энцефалопатии и улучшает внутритканевую транспорт и потребление кислорода [66]. Так, в ретроспективном исследовании A.J. Makin и соавт. [67] на фоне применения НАС частота тяжелой (III–IV степени) печеночной энцефалопатии снизилась с 62 до 40%, а общая выживаемость больных возросла с 50 до 78%, хотя число госпитализаций по поводу острого отравления ацетаминофеном за тот же период увеличилось с 58 до 123 случаев в год. D.A. Kelly в обзоре литературы, посвященном ведению больных с печеночной недостаточностью различного генеза [68], также рекомендует назначать НАС внутривенно в суточной дозе 70 мг/кг при передозировке парацетамола, что, по его мнению, предотвращает развитие некроза гепатоцитов. Рекомендуемая первоначальная доза перорального НАС составляет 140 мг/кг, которая затем снижается до 70 мг/кг каждые 4 ч, максимально назначается 17 доз [65]. Уже через 31 ± 16 ч такой терапии в ретроспективном наблюдательном исследовании O.F. Woo и соавт. [69] ацетаминофен в сыворотке крови не определялся. При этом

Здесь всё  
заложено?

Чувствуете  
давление  
в ушах?

Кашель становится  
сильнее?

Это всё из-за скопления мокроты.

Флуимуцил® действует  
непосредственно на мокроту.

О заложенности можно забыть!



**Флуимуцил®**

**Не оставит от мокроты и следа**

**Zambon**

Представительство АО «Замбон С.п.А.» (Италия) в России: Россия, 119002, Москва, Глазовский пер., 7, офис 17. Тел.: (495) 933-38-30, 933-38-32. Факс: (495) 933-38-31. [www.zambon.ru](http://www.zambon.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Рег. уд. П №012975/02, П №012975/01. Содержит ацетилцистеин.

Реклама



*В последние годы высказываются предположения, что добавление НАС к активной антиретровирусной терапии снижает частоту и выраженность ее побочных эффектов, в частности, гиперлактатемии, обусловленной токсическим влиянием противовирусной терапии на митохондрии.*

у 33% больных длительность терапии составила менее 24 ч. В случаях когда имеется непереносимость перорального НАС, при беременности и позднем начале лечения рекомендуется внутривенное введение НАС в дозе 150 мг/кг в течение 24 ч [70] либо 48 ч, которое также эффективно и безопасно [71, 72], хотя убедительные данные о лучшей эффективности внутривенного НАС по сравнению с пероральным отсутствуют [73].

### **ВИЧ-инфекция**

У больных СПИДом значительно снижена концентрация цистеина и глутатиона в периферической

крови и респираторной системе [73–76], что связывают с прогрессированием болезни даже на ранней (асимптоматической) стадии, поскольку глутатион принимает участие в регуляции функций Т-лимфоцитов [73, 78]. Применение НАС в течение 7 мес. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у ВИЧ-инфицированных больных как на фоне антиретровирусной терапии, так и без нее значительно улучшало их иммунный статус [79].

В последние годы высказываются предположения, что добавление НАС к активной антиретровирусной терапии снижает частоту и выраженность ее побочных эффектов, в частности, гиперлактатемии, обусловленной токсическим влиянием противовирусной терапии на митохондрии [79], хотя эти выводы требуют подтверждения более доказательными и масштабными исследованиями.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S.C. De Rosa и соавт. [80] назначали пероральный НАС в суточной дозе от 6000 до 8000 мг/сут 81 пациенту с ВИЧ-инфекцией, при этом концентрация общего глутатиона плазмы достоверно возросла

до 89% его уровня у неинфицированных контрольных лиц, а в группе плацебо осталась прежней.

Повышение уровня глутатиона на фоне назначения НАС увеличило трехлетнюю выживаемость больных СПИДом с 20 до 60–80% [81].

Несмотря на высокие дозы НАС и относительно большую продолжительность его приема, нежелательные симптомы встречались с минимальной частотой, при этом они не всегда были связаны с приемом препарата [80].

### **Заключение**

Таким образом, Флуимуцил представляет собой лекарственный препарат с уникальным разнообразием свойств. Применение его вышло далеко за рамки первоначальных показаний, охватив кардиологию, нефрологию, интенсивную терапию, гепатологию, вирусологию. Следует отметить, что, несмотря на доказанную эффективность Флуимуцила при многих видах патологии, многие клинические аспекты его использования требуют дальнейшего изучения, как, например, миопатия при ХОБЛ, сепсис и ОРДС, рентгеноконтрастная нефропатия, острые коронарогенные повреждения миокарда и т.д. 

*Литература*  
→ с. 30



**А.А. Визель, И.Ю. Визель**

**Бронхиальная астма и риновирусная инфекция: от патогенеза к рациональной терапии**

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2007 г. Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update) (GINA). Medical Communications Resources, Inc., 2010. 92 p.
3. O'Byrne P.M. Global guidelines for asthma management: summary of the current status and future challenges // Pol. Arch. Med. Wewn. 2010. Vol. 120. № 12. P. 511–517.
4. Holgate S.T. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis // Allergy Asthma Immunol. Res. 2010. Vol. 2. № 3. P. 165–171.
5. Emuzyte R., Firantiene R., Petraityte R., Sasnauskas K. Human rhinoviruses, allergy, and asthma: a clinical approach // Medicina (Kaunas). 2009. Vol. 45. № 11. P. 839–847.
6. Jartti T., Kuusipalo H., Vuorinen T. et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children // Pediatr. Allergy Immunol. 2010. Vol. 21. № 7. P. 1008–1014. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01059.x.
7. Gern J.E. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma // J. Virol. 2010. Vol. 84. № 15. P. 7418–7426.
8. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G. et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA(2) LEN-DARE\* systematic Review // Allergy. 2010. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
9. Kumar A., Grayson M.H. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease // Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2009. Vol. 103. № 3. P. 181–186. quiz 186-7, 219.
10. Wood L.G., Simpson J.L., Wark P.A. et al. Characterization of innate immune signalling receptors in virus-induced acute asthma // Clin. Exp. Allergy. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03669.x.
11. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr, Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9743. P. 826–834.
12. Nagarkar D.R., Bowman E.R., Schneider D. et al. Rhinovirus infection of allergen-sensitized and -challenged mice induces eotaxin release from functionally polarized macrophages // J. Immunol. 2010. Vol. 185. № 4. P. 2525–2535.
13. Edlmayr J., Niespodziana K., Popow-Kraupp T., Krzyzanek V., Focke-Tejkl M., Blaas D., Grote M., Valenta R. Antibodies induced with recombinant VP1 from human rhinovirus exhibit cross-neutralisation // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 1. P. 44–52.
14. Trian T., Moir L.M., Ge Q., Burgess J.K., Kuo C., King N.J., Reddel H.K., Black J.L., Oliver B.G., McParland B.E. Rhinovirus-induced exacerbations of asthma: How is the  $\beta_2$ -adrenoceptor implicated? // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2010. Vol. 43. № 2. P. 227–233.
15. Sposato B., Croci L., Canneti E., Di Tomassi M., Migliorini M.G., Ricci A., Mariotti S., Toti M. Influenza A/H1N1 and severe asthma exacerbation // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 14. № 5. P. 487–490.
16. Фаррахов А.З., Голубева П.К., Визель А.А., Хасанов А.А., Анохин В.А., Ваниюшин А.А. Первый опыт работы с пандемическим гриппом тяжелого течения, осложненным пневмонией // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2. № 4. С. 4–11.
17. Reddel H.K., Jenkins C., Quirce S. et al. Can flexible combination therapy reduce severe asthma exacerbations associated with common colds? // Europ. Resp. J. 2010. Vol. 30. Suppl. 51. Ref. 5575.
18. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 36. P. 13562–13567.
19. Sears M.R., Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 12. P. 1960–1968.

**Чикина С.Ю.**

**Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике**

1. Webb W. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1962. Vol. 44. P. 330–343.
2. Reas H. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas // J. Pediatr. 1963. Vol. 62. P. 31–35.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetylcysteine // J. Cell Biochem. 1993. Suppl. 17F. P. 270–278.
4. Bonanomi L., Gazzaniga A. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies of acetylcysteine // Eur. J. Respir. Dis. 1980. Vol. 61. Suppl. III. P. 45–51.
5. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini F., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer // Am. J. Med. 1991. Vol. 91. № 3 P. 122S–130S.
6. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background // J. Cell Biochem. 1995. Vol. 22. Suppl. P. 33–41.
7. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berddren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine // Respiration. 1986. Vol. 50. P. 31–42.
8. De Flora S., Bennicelli C., Zancchi P. et al. In vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens // Carcinogenesis (Lond.) 1984. Vol. 5. P. 505–510.
9. Hochstein P., Atallah A.S. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer // Mutat. Res. 1988. Vol. 202. P. 363–375.
10. De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli S. Inhibition of urethan-induced lung tumours in mice by dietary N-acetylcysteine // Cancer Lett. 1986. Vol. 32. P. 235–241.
11. Rogers D.F., Jeffery P.K. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced «bronchitis» in the rat // Exper. Lung Res. 1986. Vol. 10. P. 267–283.
12. Rouse B.T., Horohov D.W. Immunosuppression in viral infections // Rev. Infect. Dis. 1986. Vol. 8. P. 850–873.
13. Maeda H., Akaike T. Oxygen-free radicals as pathogenic molecules in viral diseases // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1991. Vol. 198. P. 721–727.
14. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. P. 1535–1541.
15. Peristeris P., Clark B.D., Gatti S. et al. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production // Cell. Immunol. 1992. Vol. 140. P. 390–399.
16. Ghezzi P., Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2004. Vol. 17. № 1. P. 99–102.
17. Garozzo A., Tempera G., Ungheri D. et al. N-acetylcysteine synergizes with ozeltamivir in protecting mice from lethal influenza infection // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2007. Vol. 20. № 2. P. 349–354.
18. Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006. Vol. 3. P. 195–202.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
20. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. et al. N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 94. P. 1572–1582.



Чикина С.Ю.

Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике

21. Medved I, Brown M.J, Bjorksten A.R, McKenna M.J. Effects of intravenous N-acetylcysteine infusion on time fatigue and potassium regulation during prolonged cycling exercise // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96. P. 211–217.
22. Medved I, Brown M.J, Bjorksten A.R et al. N-acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 97. P. 1477–1485.
23. Travaline J.M, Sudarshan S, Roy B.G et al. Effect of N-acetylcysteine on human diaphragm strength and fatigability // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 1567–1571.
24. Polkey M.I, Kyroussis D, Hamnegard C.H et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 1310–1317.
25. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. P. 976–980.
26. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158. P. 629–634.
27. Couillard A, Maltais F, Saey D et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. P. 1664–1669.
28. Koechlin C, Couillard A, Simar D et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. P. 1022–1027.
29. Beeh K.M, Beier J, Haas I.C et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. P. 1119–1123.
30. Behr J, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Intracellular glutathione and bronchoalveolar cells in fibrosing alveolitis: effects of N-acetylcysteine // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. P. 906–911.
31. Wells A.U, Hirani N et al. Interstitial lung disease guideline // *Thorax.* 2008. Vol. 63. P. v1–v58.
32. Behr J, Demedts M, Buhl R et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis – extended analysis of the IFIGENIA trial // *Respir. Res.* 2009. Vol. 10. P. 101.
33. Laurent T, Markett M, Feihl F et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine // *Chest.* 1996. Vol. 109. № 1. P. 163–166.
34. Pepe P.E. Clinical entity of adult respiratory distress syndrome: definition, prediction, and prognosis // *Crit. Care Clin.* 1986. Vol. 2. P. 377–403.
35. Repine J.E., Parsons P.E. Oxidant-antioxidant balance in endotoxin-induced oxidative injury and tolerance to oxidative injury // *Endotoxin and the lung* / Brigham K.L. (ed.). New York: Marcel Dekker, 1994. P. 207–227.
36. Soltan-Sharifi M.S., Mojtahedzadeh M., Najafi A. et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms // *Hum. Exp. Toxicol.* 2007. Vol. 26. № 9. P. 697–703.
37. Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, placebo-controlled study // *Crit. Care Med.* 1992. Vol. 20. № 7. P. 918–923.
38. Suter P.M., Domenighetti G., Schaller M.D. et al. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // *Chest.* 1994. Vol. 105. P. 190–194.
39. Spies C.D., Reinhart K., Witt I. et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study // *Crit. Care Med.* 1994. Vol. 22. № 11. P. 1738–1746.
40. Domenighetti G., Suter P.M., Schaller M.D. et al. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study // *J. Crit. Care.* 1997. Vol. 12. № 4. P. 177–182.
41. Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis // *Treat. Respir. Med.* 2004. Vol. 3. № 5. P. 307–328.
42. Moradi M., Mojtahedzadeh M., Mandegari A. et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine // *Respir. Med.* Vol. 103. № 3. P. 434–441.
43. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. № 3. P. 180–184.
44. Brick R., Krzossok S., Markowitz F. et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 598–603.
45. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S.J., Carlos R.C. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 4. P. 284–294.
46. Ignatto L. Endothelium-derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic esters // *Pharm. Res.* 1989. Vol. 6. P. 651–659.
47. Ardissino D., Merlini P.A., Savonitto S. et al. Effect of transdermal nitroglycerin or N-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 29. № 5. P. 941–947.
48. Boesgaard S., Aldershvile J., Poulsen H.E. Preventive administration of intravenous N-acetylcysteine and development of tolerance to isosorbide dinitrate in patients with angina pectoris // *Circulation.* 1992. Vol. 85. № 1. P. 143–149.
49. Andrews N.P., Prasad A., Quyyumi A.A. N-acetylcysteine improves coronary and peripheral vascular function // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. Vol. 37. № 1. P. 117–123.
50. Horowitz J.D., Antman E.M., Lorell B.H. et al. Potentiation of cardiovascular effects of nitroglycerin by N-acetylcysteine // *Circulation.* 1983. Vol. 68. № 8. P. 1247–1253.
51. Parker J.O., Farrell B., Lahey K.A., Rose B.F. Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine // *Circulation.* 1987. Vol. 76. № 3. P. 572–576.
52. Winniford M.D., Kennedy P.L., Wells P.J., Hills L.D. Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine // *Circulation.* 1986. Vol. 73. № 1. P. 138–142.
53. Sochman J., Vrbska J., Musilova B., Pocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defemse (ISLAND trial): preliminary analysis and report after the first 30 patients // *Clin. Cardiol.* 1996. Vol. 19. № 2. P. 94–100.
54. Baker W.L., Anglade M.W., Baker E.L. et al. Use of N-acetylcysteine to reduce post-cardiothoracic surgery complications: a meta-analysis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009. Vol. 35. № 3. P. 521–527.
55. Weiss L., Hilst E., Hofschneider P.H. Anti-hepatitis B virus activity of N-acetylcysteine, new aspect a well established drug // *Antiviral Res.* 1996. Vol. 32. P. 43–53.
56. Bova P., de la Pena A., Beloqui O. et al. Antioxidant status and glutathione metabolism in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 31. № 5. P. 808–814.
57. Larrea E., Beloqui O., Munoz-Navas M.A. et al. Superoxide dismutase in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Free Radic. Biol. Med.* 1998. Vol. 24. № 7–8. P. 1235–1241.
58. Neri S., Ierna D., Antoci S. et al. Association of alpha-interferon and acetylcysteine in patients with chronic C hepatitis // *Panminerva Med.* 2000. Vol. 42. № 3. P. 187–192.
59. Beloqui O., Prieto J., Suarez M. et al. N-acetylcysteine enhances the response to interferon-alpha in chronic hepatitis C: a pilot study // *J. Interferon Res.* 1993. Vol. 13. № 4. P. 279–282.
60. Cimino L., Belisario M.A., Intrieri M. et al. Effect of N-acetylcysteine on lymphomonocyte glutathione and response to interferon treatment in C-virus chronic hepatitis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998. Vol. 30. № 2. P. 189–193.





# Литература

**Чикина С.Ю.**

**Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике**

- Weidenbach H., Arth M., Adler G. et al. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50. № 54. P. 2105–2108.
- Ideo G., Bellobuono A., Tempini S. et al. Antioxidant drugs combined with alpha-interferon in chronic hepatitis C not responsive to alpha-interferon alone: a randomized, multicentre study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1999. Vol. 11. № 11. P. 1203–1207.
- Gunduz H., Karabay O., Tamer A. et al. N-acetylcysteine therapy in acute viral hepatitis // *World J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 9. № 12. P. 2698–2700.
- Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. et al. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // *Am. J. Emerg. Med*. 2001. Vol. 19. P. 337–395.
- Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning // *Chest*. 2003. Vol. 123. P. 897–922.
- Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976–1985) // *N. Engl. Med. J*. 1988. Vol. 319. P. 557–1562.
- Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993) // *Gastroenterol*. 1995. Vol. 109. № 6. P. 1907–1016.
- Kelly D.A. Managing liver failure // *Postgrad. Med. J*. 2002. Vol. 78. P. 660–667.
- Woo O.F., Mueller P.D., Olson K.R. et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose // *Ann. Emerg. Med*. 2000. Vol. 35. P. 363–368.
- Wallace C.I., Dargan P.I., Jones A.L. Paracetamol poisoning: an evidence-based flowchart to guide management // *Emerg. J. Med*. 2002. Vol. 19. P. 202–205.
- Smilkstein M.J., Bronstein A.C., Linden C. et al. Acetaminophen overdose: a 48-h intravenous N-acetylcysteine treatment protocol // *Ann. Emerg. Med*. 1991. Vol. 20. P. 1058–1063.
- Buckley N.A., Whyte I.M., O'Connell D.L. et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? // *J. Clin. Toxicol*. 1999. Vol. 37. № 6. P. 759–767.
- Herzenberg L.A., De Rosa S.C., Dubs J.G. et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1997. Vol. 94. P. 1967–1972.
- Malorni W., Rivabene R., Lucia B.M. et al. The role of oxidative imbalance in progression of AIDS: effect of the thiol supplier N-acetylcysteine // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. № 7. P. 1589–1596.
- Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function // *Proc. Nutr. Soc*. 2000. Vol. 59. № 4. P. 595–600.
- Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. Redox imbalance and its control in HIV infection // *Antioxid. Redox Signal*. 2002. Vol. 4. № 3. P. 455–464.
- Baruchei S., Wainberg M.A. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus // *J. Leukocyte Biol*. 1992. Vol. 52. № 1. P. 111–114.
- Breitkreutz R., Pittack N., Nebe C.T. et al. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials // *J. Mol. Med*. 2000. Vol. 78. № 1. P. 55–62.
- Lopez O., Bonnefonti-Rousselot D., Edeas M. et al. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? // *Biomed. Pharmacother*. 2003. Vol. 57. № 3–4. P. 113–116.
- De Rosa S.C., Zaretsky M.D., Dubs J.G. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection // *Eur. J. Clin. Invest*. 2000. Vol. 30. № 10. P. 915–920.
- James J.S. Stanford NAC study: glutathione level predicts survival // *AIDS Treat. News*. 1997. Vol. 7. № 266. P. 1–5.

**Цибулькина В.Н.**

**Полиоксидоний в комплексном лечении атопической бронхиальной астмы**

- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2007 г. Пер. с англ. М.: Атмосфера, 2008.
- Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов // *Российский аллергологический журнал*. 2005. № 2. С. 5–20.
- Cutolo M., Serio B., Pizzorni S. et al. Use of glucocorticoids and risk of infection // *Autoimmunity*. Vol. 8. P. 153–155.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
- Gemou-Engesaeth V., Fagerhol M.K., Toda M. et al. Expression of activation markers and cytokine mRNA by peripheral blood CD4 and CD8 T cell in atopic and nonatopic childhood asthma: effect of inhaled glucocorticoid therapy // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. P. 24–26.
- Sharma K.C., Stevens D., Casey L., Kesten S. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate via spacer on cell-mediated immunity in healthy volunteers // *Chest*. 2002. Vol. 118. № 4. P. 1024–1048.
- Lionakis M.S., Kontoyiannis D.P. Glucocorticoids and invasive fungal infections // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 1828–1338.
- Leav B.A., Fanburg B., Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone // *N. Engl. J. Med*. 2000. Vol. 343. P. 586–592.
- Цибулькин А.П., Скороходкина О.В., Мустафин И.Г., Цибулькина В.Н. Выраженность экспрессии маркеров дифференцировки и активации лимфоцитов периферической крови больных бронхиальной астмой, находящихся на базисной терапии глюкокортикостероидами // *Иммунология*. 2004. Т. 25. № 2. С. 94–97.
- Цибулькина В.Н., Скороходкина О.В., Саханов М.З. и др. Изучение экспрессии активационного маркера CD69 на Т-лимфоцитах больных бронхиальной астмой in vitro // *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5. № 3–4. С. 242.
- Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста // *Иммунология*. 2003. № 3. С. 180–182.
- Лопатина В.А., Шириев С.В. Использование Полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей // *Иммунология*. 2006. № 4. С. 241–245.
- Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // *Иммунология*. 2005. № 4. С. 197.