

УДК 616.24-007.272-036.12:615.835.56-085

**О. Б. Яременко<sup>1</sup>, Н. М. Кузьменко<sup>1</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>2,3</sup>, Д. В. Добрянський<sup>1</sup>, Р. І. Ільницький<sup>1</sup>, О. І. Магас<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup> ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ", Київ<sup>3</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

# ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ В ПЕРОРАЛЬНІЙ ТА ІНГАЛЯЦІЙНІЙ ФОРМІ ЗА ДОПОМОГОЮ НЕБУЛАЙЗЕРА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

**Ключові слова:** ХОЗЛ, ацетилцистеїн, небулайзерна терапія, муколітики.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це поширене захворювання, яке можна попередити та лікувати і яке характеризується персистивними симптомами з боку респіраторної системи та обмеженням прохідності дихальних шляхів у зв'язку з патологічними змінами в дихальних шляхах та/або альвеолах, викликаними значним впливом шкідливих часток та газів [8]. Основними симптомами захворювання є задишка, що прогресує з часом та посилюється під час фізичного навантаження, хронічний кашель, який може турбувати періодично та бути непродуктивним, тривале виділення мокротиння. Якщо задишка зустрічається при ХОЗЛ найчастіше, то продуктивний кашель турбує приблизно 30 % пацієнтів, його вираженість може змінюватися з часом, а поява може передувати змінам показників функції зовнішнього дихання за багато років [8].

Згідно останніх міжнародних рекомендацій [8] для базисного лікування хворих на ХОЗЛ тяжкого перебігу в стабільному стані використовуються бронходилататори (переважно пролонговані  $\beta_2$ -агоністи та/або холінолітики) та інгаляційні глюкокортикоїди на регулярній основі для попередження та зменшення вираженості симптомів. Але навіть на

фоні регулярного прийому базисної інгаляційної терапії у частини хворих залишаються скарги на кашель з утрудненим виділенням мокротиння. Ця гіперсекреція пояснюється збільшенням кількості келихоподібних клітин та підслизових залоз у відповідь на хронічне подразнення слизової оболонки дихальних шляхів тютюновим димом та іншими шкідливими агентами. Для зазначеної категорії пацієнтів є доцільним додаткове застосування мукоактивних препаратів. Муколітики порушують структуру гелю слизу, тим самим знижують його в'язкість і еластичність і таким чином покращують в'язкопружні властивості мокротиння, що полегшує очищення дихальних шляхів [17]. До найбільш ефективних муколітиків з найкращою доказовою базою у хворих на ХОЗЛ належать ацетилцистеїн та карбоцистеїн. Як свідчать результати досліджень [8, 4], пероральний прийом ацетилцистеїну або карбоцистеїну дозволяє зменшити вираженість та частоту загострень ХОЗЛ [5, 15]. Однак у зв'язку з гетерогенністю популяції, різними режимами дозування та супутньої терапії залишаються остаточно не вирішеними питання щодо контингенту хворих, які потребують додаткового призначення муколітиків, а також недостатньо даних щодо впливу препаратів на якість життя [15].

Існують поодинокі дослідження з вивчення ефективності та безпеки застосування муколітичних препаратів, в першу чергу ацетилцистеїну та його дериватів,

© Яременко О. Б., Кузьменко Н. М., Гуменюк Г. Л., Добрянський Д. В., Ільницький Р. І., Магас О. І., 2019

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31655/2307-3373-2019-1-15-21

інгаляційним шляхом із використанням небулайзерів [23, 2]. Ці дослідження проводили у хворих на муковісцидоз та у здорових осіб, хоча деякі автори екстраполюють отримані позитивні результати на контингент хворих на ХОЗЛ [18]. Дотепер не було проведено рандомізованих контрольованих досліджень щодо оцінки користі та безпеки N-ацетилцистеїну або подібних муколітичних препаратів при інгаляційному застосуванні для лікування будь-якого захворювання дихальних шляхів. Досліджень, в яких би в порівняльному аспекті вивчали вплив ацетилцистеїну, застосованого перорально та інгаляційно, на клінічний стан, вентиляційну функцію легень та якість життя у хворих на ХОЗЛ, нами також не знайдено.

**Мета.** Визначити ефективність та безпечність інгаляційного небулайзерного застосування ацетилцистеїну в порівнянні з його пероральним прийомом у хворих на ХОЗЛ при стабільному стані.

**Матеріали та методи.** В дослідження було включено 31 хворого з підтвердженим клінічним та за допомогою спірометрії діагнозом ХОЗЛ та скаргами на кашель з виділенням в'язкого мокротиння. Серед них було 26 чоловіків (83,9 %) та 5 жінок (16,1 %) у віці від 50 до 78 років (в середньому  $63,5 \pm 6,7$  років), з тривалістю хвороби від 1 до 14 років ( $7,6 \pm 3,6$ ).

Методом випадкового добору було сформовано дві групи хворих. В першій з них ( $n = 13$ ) хворі приймали ацетилцистеїн перорально, в другій ( $n = 18$ ) — інгаляційним шляхом за допомогою небулайзера. Пацієнти першої групи отримували ацетилцистеїн внутрішньо у вигляді порошку (АЦЦ 200, «Salutas Pharma GmbH», Німеччина), попередньо розчиненого в склянці питної води, по 200 мг 3 рази на добу після їжі протягом 10 днів. Хворі другої групи отримували 10 — денний курс лікування ацетилцистеїном інгаляційно через небулайзер по 3 мл 10 % — розчину (інгаміст, «Юрія-Фарм», Україна) за один сеанс 2 рази на добу (вранці та ввечері); тривалість сеансу інгаляції становила 10 хв. Як видно з наведених даних, добова доза ацетилцистеїну в обох групах була однаковою — 600 мг. Під час проходження лікування ацетилцистеїном всі хворі продовжували отримувати базисну терапію в незмінному режимі ( $\beta_2$ -агоністи та холінолітики пролонгованої дії, їх комбінації, а також інгаляційні глюкокортикостероїди в комбінації з  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії).

Для оцінки вираженості симптомів та ефективності лікування аналізували дані валідованих опитувальників: для загальної оцінки тяжкості ХОЗЛ — COPD Assessment Test (CAT) та кількісний опитувальник важкості задишки — Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC) [3, 13], для оцінки динаміки респіраторних симптомів — орієнтований на хворих з ХОЗЛ Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) [21, 10]. Додатково проводили тест з 6-хвилинною ходою [6].

Також оцінювали вираженість денного та нічного кашлю за бальною шкалою [1]. З метою об'єктивізації змін показників функції зовнішнього дихання проводили спірометрію (СПИРОКОМ,

ТОВ «ХАІ-МЕДИКА», Україна) за стандартним протоколом [8, 11].

Всі перелічені дослідження, а також загальний аналіз мокротиння виконували до початку та відразу після завершення 10-денного курсу лікування. В аналізі мокротиння оцінювали кількість лейкоцитів, яку виражали цифрами 1, 2, 3, 4 відповідно до результатів квартильного розподілу отриманого варіаційного ряду. Крім того, проводили спірометрію через 2 години після першого прийому ацетилцистеїну пероральним чи інгаляційним шляхом.

Оцінку переносимості ацетилцистеїну здійснювали після першого застосування препарату та після всього курсу лікування за результатами опитування хворих та лабораторно-інструментальними даними.

При статистичній обробці даних використовували методи описової статистики, характер розподілу даних оцінювався графічним методом та з використанням критерію Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Середні величини представлені у вигляді середньої величини та стандартної похибки середньої величини ( $\bar{X} \pm \sigma$ ), якісні — у %. Для обробки даних з нормальним типом розподілу використовувалися параметричні методи: для порівняння двох незалежних груп пацієнтів — t-тест для незалежних угруповань, для порівняння результатів початкового і повторного обстеження пацієнтів — парний t-тест. При характері розподілу даних, відмінному від нормального, використовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ . Статистичний аналіз здійснено за допомогою стандартного пакету програм Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

**Результати.** Характеристику хворих перед включенням в дослідження наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, в групі хворих, які приймали ацетилцистеїн інгаляційно, кількість учасників жіночої статі була більшою порівняно з групою, що приймала препарат перорально ( $p < 0,05$ ), хоча статистично значущої різниці за кількістю чоловіків в обох групах не було. За усіма іншими показниками, включаючи результати всіх опитувальників, тесту з 6-хвилинною ходою і спірометрії, а також кількість хворих, що належать за класифікацією GOLD до групи В (від 2-х та від 10-ти балів за результатами опитувальників mMRC та CAT відповідно при частоті загострень, що не потребували госпіталізації за останні 12 міс, не більше одного [8]) та групи D (від 2-х та від 10-ти балів за результатами опитувальників mMRC та CAT відповідно при частоті загострень без госпіталізації за останні 12 міс більше 2-х, або наявність в анамнезі загострень, що потребували госпіталізації), групи перорального та інгаляційного прийому ацетилцистеїну були співставними.

В таблиці 2 наведено результати 10-денного курсу лікування ацетилцистеїном. В групі пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн перорально, відмічено суттєве покращання стану хворих за результатами опитувальника CCQ (зниження на 15,1 %,

**Таблиця 1.** Клініко-демографічна характеристика хворих на ХОЗЛ, включених в дослідження

Показники	Хворі, що отримували терапію ацетилцистеїном		
	Перорально (n = 13)	Інгаляційно (n = 18)	
Жінки, %	7,7	22,2*	
Чоловіки, %	92,3	77,8	
Вік, роки ( $\bar{X} \pm \sigma$ )	62,5 $\pm$ 7,95	64,3 $\pm$ 5,68	
Тривалість захворювання, роки ( $\bar{X} \pm \sigma$ )	7,7 $\pm$ 3,79	7,6 $\pm$ 3,55	
САТ, бали	21,0 $\pm$ 7,92	23,56 $\pm$ 3,81	
mMRC, бали	2,08 $\pm$ 1,12	2,56 $\pm$ 0,86	
ССQ, бали	26,92 $\pm$ 12,74	31,33 $\pm$ 9,83	
Денний кашель, бали	2,15 $\pm$ 0,55	2,67 $\pm$ 0,97	
Нічний кашель, бали	1,08 $\pm$ 0,95	2,17 $\pm$ 1,34	
Тест із 6-хвилинною ходою, м ( $\bar{X} \pm \sigma$ )	255,85 $\pm$ 37,03	252,39 $\pm$ 36,52	
ОФВ <sub>1</sub> **	л	1,48 $\pm$ 0,54	1,10 $\pm$ 0,56
	%	46,88 $\pm$ 18,18	38,95 $\pm$ 16,52
Клінічна група В, %	61,5	72,3	
Клінічна група D, %	38,5	27,7	

Примітки. \*  $p < 0,05$ ; \*\* ОФВ<sub>1</sub> — об'єм форсованого видиху за першу секунду.

**Таблиця 2.** Зміни клінічних, спірометричних і лабораторних показників у хворих на ХОЗЛ під впливом 10-денного курсу лікування ацетилцистеїном перорально та інгаляційно ( $\bar{X} \pm \sigma$ )

Показники	Хворі, що отримували терапію ацетилцистеїном						
	Перорально (n = 13)			Інгаляційно (n = 18)			
	до лікування	після лікування	$p_1$	до лікування	після лікування	$p_1$	$p_2$
САТ, бали	21,00 $\pm$ 7,92	19,54 $\pm$ 7,40	0,273	23,56 $\pm$ 3,81	20,17 $\pm$ 6,18	0,012	0,198
mMRC, бали	2,08 $\pm$ 1,12	2,00 $\pm$ 0,82	0,940	2,56 $\pm$ 0,86	2,17 $\pm$ 1,15	0,156	0,53
ССQ, бали	26,92 $\pm$ 12,74	23,38 $\pm$ 13,06	0,042	31,33 $\pm$ 9,83	28,17 $\pm$ 9,81	0,104	0,748
Денний кашель, бали	2,15 $\pm$ 0,55	2,08 $\pm$ 0,76	0,123	2,67 $\pm$ 0,97	2,22 $\pm$ 0,88	0,938	0,27
Нічний кашель, бали	1,08 $\pm$ 0,95	0,69 $\pm$ 0,75	0,219	2,17 $\pm$ 1,34	1,38 $\pm$ 1,14	0,010	0,319
Тест із 6-хвилинною ходою, м	255,9 $\pm$ 37,0	256,4 $\pm$ 8,2	0,356	252,4 $\pm$ 36,5	256,3 $\pm$ 36,8	0,067	0,561
ОФВ <sub>1</sub>	л	1,48 $\pm$ 0,54	0,542	1,1 $\pm$ 0,56	1,21 $\pm$ 0,58	0,01	0,201
	%	46,88 $\pm$ 18,18		45,33 $\pm$ 19,31	38,95 $\pm$ 16,52		
Кількість лейкоцитів у мокротинні, кварталі	3,69 $\pm$ 0,63	3,17 $\pm$ 1,11	0,297	3,28 $\pm$ 1,13	2,88 $\pm$ 1,36	0,031	1,0

Примітки.  $p_1$  — значущість відмінності показників до та після лікування в групі (критерій Вілкоксона),  $p_2$  — значущість відмінності змін показників в процесі лікування між групами (критерій Манна-Уїтні).

$p < 0,04$ ). За даними інших опитувальників, результатами тесту з 6-хвилинною ходою, вираженістю симптомів денного та нічного кашлю та показників спірометрії значущої динаміки не зареєстровано. Натомість в групі пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн інгаляційно, було зафіксовано достовірні позитивні зміни результатів опитувальника САТ (зниження на 16,8 % порівняно з вихідним рівнем) та зменшення симптомів нічного кашлю (на 36,4 %). При цьому бальна оцінка за даними mMRC, CCQ, симптоми денного кашлю суттєво не змінювалися. Крім того, зафіксовано зменшення проявів бронхіальної обструкції — підвищення середнього значення ОФВ<sub>1</sub> на 10 % ( $p=0,011$ ). Важливим наслідком інгаляційної терапії слід вважати достовірне змен-

шення кількості лейкоцитів у мокротинні. При порівнянні динаміки показників між групами статистично значущої різниці не знайдено.

Також було проведено оцінку змін показників спірометрії безпосередньо через 2 години після першого прийому препарату (табл. 3). Наведені в таблиці дані свідчать про відсутність достовірних змін ОФВ<sub>1</sub> внаслідок одноразового перорального чи інгаляційного застосування ацетилцистеїну. Це може свідчити про те, що отримане в групі інгаляційного застосування ацетилцистеїну підвищення величин ОФВ<sub>1</sub> після завершення курсу лікування було кумулятивним результатом, не пов'язаним з безпосереднім, асоційованим з процедурою інгаляції, впливом на бронхіальну прохідність.

Переносимість курсового лікування ацетилцистеїном в цілому була задовільною. Під час застосування препарату внутрішньо 3 хворих (23 %) відмічали періодичний дискомфорт в ділянці шлунка, який проходив самостійно. Двоє хворих, які отримували небулайзерну терапію (11 %), повідомили про незначне погіршення стану одразу після інгаляції препарату (посилення кашлю), яке нівелювалося самостійно протягом 1–2 год. Деякі хворі відмічали неприємний запах препарату, проте це не

вплинуло на прихильність до терапії, всі пацієнти пройшли повний курс лікування.

**Обговорення.** Отримані результати свідчать про те, що пероральний прийом ацетилцистеїну в серед-

**Таблиця 3.** Зміни показника ОФВ<sub>1</sub> через 2 години після першого застосування ацетилцистеїну

Шлях введення препарату		ОФВ <sub>1</sub> до лікування	ОФВ <sub>1</sub> після першого застосування препарату
Пероральний	л	1,48 $\pm$ 0,54	1,47 $\pm$ 0,62
	%	46,88 $\pm$ 18,18	46,53 $\pm$ 20,29
Інгаляційний	л	1,10 $\pm$ 0,56	1,07 $\pm$ 0,52
	%	38,95 $\pm$ 16,52	38,33 $\pm$ 16,33

Примітка. Всі зміни статистично не значущі ( $p > 0,05$ ).

ній терапевтичній дозі (600 мг на добу) протягом 10 днів покращував якість життя хворих на ХОЗЛ, оцінену за допомогою опитувальника ССQ, хоча не впливав на вираженість симптомів ХОЗЛ, визначену за даними опитувальників САТ і mMRC, переносимість фізичного навантаження, частоту кашля в денний та нічний час. При цьому показники функції зовнішнього дихання також залишились незмінними. На протипагу внутрішньому прийому, інгаляційний шлях введення препарату супроводжувався достовірними позитивними змінами результатів опитувальника САТ, проявів кашлю в нічний час та покращанням показників спірометрії. Отже, ацетилцистеїн при обох варіантах його застосування справляв позитивний вплив на клінічний стан хворих, однак при пероральному прийомі це обмежувалося лише показниками якості життя, тоді як 10-денний курс інгаляцій за допомогою небулайзера асоціювався з покращанням прохідності дихальних шляхів і симптоматики ХОЗЛ, включаючи нічний кашель, зменшення запальних характеристик мокротиння. Відсутність достовірних відмінностей в динаміці досліджених параметрів між групами, ймовірно, пов'язана з невеликою вибіркою хворих.

В дослідженнях інших авторів було отримано суперечливі дані щодо ефективності перорального застосування ацетилцистеїну у хворих на ХОЗЛ [20, 26, 12]. Лише при тривалому використанні препарату в середніх та високих дозах [16] було виявлено зміни в показниках спірометрії (зменшення прогресування зниження показника  $ОФВ_1$ ), покращення якості життя та зниження частоти загострень захворювання. При короткочасному ж лікуванні (до 4 тижнів) у хворих на ХОЗЛ поза загостренням препарат (200 мг тричі на добу) не продемонстрував здатності впливати на клінічний стан хворих та показники спірометрії. Позитивні ефекти ацетилцистеїну при довготривалому застосуванні пов'язують з наявністю у даного муколітика як антиоксидантних, так і протизапальних властивостей. Препарат є тіоловмісною сполучкою, тому може діяти як антиоксидант, підвищуючи внутрішньоклітинне вироблення глутатіона, молекула якого є одним з важливих елементів легеневого антиоксидантного захисту, тим самим зменшувати запальні прояви та зменшувати частоту загострень захворювання [5, 16]. Наші дані про відсутність суттєвого впливу на прояви ХОЗЛ і показники спірометрії співпадають з даними інших дослідників [12], які застосовували 600 мг ацетилцистеїну на добу перорально протягом 4–8 тижнів.

Результатів досліджень щодо застосування ацетилцистеїну за допомогою небулайзера у хворих на ХОЗЛ в стабільному стані нами не знайдено. Проводили визначення ефективності та безпечності використання ацетилцистеїну у вигляді дозованих інгаляторів у хворих на хронічний бронхіт [7]. Значущих змін не було виявлено, застосування препарату було безпечним, а динаміку частоти загострень не можна було оцінити у зв'язку з короткотривалим курсом лікування. Також досліджували

ефективність інгаляційної муколітичної терапії у хворих на муковісцидоз, бронхоектатичну хворобу [24], ідіопатичний легенеий фіброз (ІЛФ) [25, 19] та у здорових осіб [23]. Було встановлено безпечність застосування та позитивний вплив препарату на показники вентиляційної функції легень. Так, за даними мета-аналізу [25], ацетилцистеїн сповільнює темпи зниження прогнозованої життєвої ємності легень (ЖЄЛ) у хворих на ІЛФ, а інгаляції муколітика разом з перфінідом здатні знизити швидкість щорічного зниження форсованої ЖЄЛ [19]. Наші дані про позитивну динаміку у вигляді зменшення симптомів захворювання, покращення показників функції зовнішнього дихання при 10-денному курсі застосування ацетилцистеїну через небулайзер в цілому співпадають з результатами наведених вище досліджень, хоча вони й проводились у хворих на інші захворювання легень. Цікаво, що аналогічні нашим результати щодо зменшення нічного кашлю після інгаляційного прийому ацетилцистеїну отримано в експериментальному дослідженні Parrova L. [14], де продемонстровано вплив інгаляцій ацетилцистеїну на механізми захисту дихальних шляхів у тварин — зменшення вираженості кашлю. Підставою для застосування ацетилцистеїну інгаляційним шляхом дослідники вважають вищий потенціал його муколітичної дії при безпосередньому контакті зі слизом, що пов'язують з наявністю в молекулі сульфгідрильної групи. Ця група розриває дисульфідні зв'язки слизу, тим самим знижує його в'язкість [9]. Крім цього, препарат має антиоксидантні та проти-запальні властивості, які можуть бути повніше реалізовані при місцевому, а не системному застосуванні. Як підтвердження цього припущення можна розглядати наші дані про зменшення кількості лейкоцитів у мокротинні саме при інгаляційному, а не пероральному шляху застосування ацетилцистеїну. Необхідні подальші клінічні дослідження для остаточного визначення переваг інгаляційного шляху застосування препарату перед пероральним і з'ясування механізмів цих потенційних переваг.

### Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ поза загостренням, але за наявності мокротиння, інгаляційне застосування ацетилцистеїну за допомогою небулайзера протягом 10 днів має ширший спектр впливу на прояви захворювання порівняно з пероральним прийманням препарату в тій же добовій дозі: значуще покращуються не тільки показники опитувальників щодо якості життя та симптомів захворювання, а й симптоми нічного кашлю та вентиляційної функції легень ( $ОФВ_1$ ).

2. Після одного (першого) застосування ацетилцистеїну як перорально, так і інгаляційно, показники спірометрії, зокрема  $ОФВ_1$ , суттєво не змінюються.

3. Переносимість ацетилцистеїну при обох варіантах його застосування є задовільною, побічні ефекти розвиваються нечасто та не є перешкодою для проведення курсового лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чучалин А.Г. Пульмонология: нац. рук. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2014. 800 с.
2. App E. M., Baran D., Dab I. et al. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002. Vol. 19. P. 294–302.
3. Barr J. T., Schumacher G. E., Freeman S. American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther.* 2000. Vol. 22(9). P. 1121–45.
4. Cazzola M. et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017. Vol. 14(5). P. 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
5. Cazzola M. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015. Vol. 24. P. 451–461.
6. Dajczman E., Wardini R., Kasymjanova G., Préfontaine D., Baltzan M. A., Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J.* 2015. Vol. 22(4). P. 225–229. DOI: 10.1155/2015/280187.
7. Dueholm M., Nielsen C., Thorshauge H., Evald T., Hansen N. C., Madsen H. D., Maltb N. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study. *Resp Med.* 1992. Vol. 86. P. 89–92.
8. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. URL: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
9. Jargin S. V. On the use of acetylcysteine as a mucolytic drug. *J Invest Biochem.* 2016. Vol.2. P. 52–53. DOI: 10.5455/jib.20160929024258.
10. Kon S. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014. Vol. 69. P. 793–798.
11. MacIntyre N. R. Spirometry for the Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care.* 2009. Vol. 54. P. 1050–1057.
12. Millar A. B., Pavia D., Agnew J. E., Lopez-Vidriero M. T., Lauque D., Clarke S. W. Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance. *Br J Dis Chest.* 1985. Vol. 79(3). P. 262–6.
13. Morishita-Katsu M., Nishimura K. The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016. Vol. 11. P. 1543–1551. DOI: 10.2147/COPD.S104947.
14. Pappová L., Kazimierová I., Kocmálová M. Effect of inhaled and oral n-acetylcysteine on airway defense mechanism. *Eur. Pharm. J.* 2017. Vol. 64. P. 17–21. DOI: 10.1515/afpuc-2017-0002.
15. Poole P., Chong J., Cates C. J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. I. 7. Art. No CD001287.
16. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 341–357.
17. Rogers D. F. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respiratory Care.* 2007. Vol. 52. P. 1176–1197.
18. Sadowska A. M. et al. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006. Vol. 1(4). P. 425–434.
19. Sakamoto S. et al. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study. *Respirology.* 2015. Vol. 20(3). P. 445–52. DOI: 10.1111/resp.12477.
20. Sanguinetti C. M. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2016. Vol. 11. P. 11.
21. Stållberg B., Nokela M., Ehlers P. O., Hjemdal P. and Wikström E. Validation of the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in primary care. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2009. Vol. 7. P. 26.
22. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Trameá M.R. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000. Vol. 16. P. 253–262.
23. Szkudlarek U., Zdzichowski A., Witkowski K. et al. Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004. Vol. 17. P. 155–62.
24. Tarrant B. J., Maitre C., Romero L., Steward R., Button B. M., Thompson B. R., Holland A. E. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017. Vol. 22(6). P. 1084–1092. DOI: 10.1111/resp.13047. DOI: 10.1111/resp.12477.
25. Tong Sun, Jing Liu, De Wei Zhao. Efficacy of N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicine.* 2016. Vol. 95 (19). P. 1–7. DOI: 10.1097/MD.0000000000003629.
26. Turner R. D., Bothamley G. H. N-acetylcysteine for COPD: the evidence remains inconclusive. *Resp Med.* 2014. Vol. 2. P. 3.
27. Zheng J. P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Resp Med.* 2014. Vol. 2(3). P. 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.

## REFERENCES

1. Chuchalyn A.H. Pulmonology: nats. ruk. Kраткое yzdanye pod red. A.H. Chuchalyna (Pulmonology: nat. edition ed. A.G. Chuchalina). Moskva. HЭOTAR-Media, 2014. 800 s.
2. App E. M., Baran D., Dab I. et al. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2002. Vol. 19. P. 294–302.
3. Barr J. T., Schumacher G. E., Freeman S. American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther.* 2000. Vol. 22(9). P. 1121–45.
4. Cazzola M. et al. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD.* 2017. Vol. 14(5). P. 552–563. DOI: 10.1080/15412555.2017.1347918.
5. Cazzola M. et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015. Vol. 24. P. 451–461.
6. Dajczman E., Wardini R., Kasymjanova G., Préfontaine D., Baltzan M. A., Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J.* 2015. Vol. 22(4). P. 225–229. DOI: 10.1155/2015/280187.
7. Dueholm M., Nielsen C., Thorshauge H., Evald T., Hansen N. C., Madsen H. D., Maltb N. N-acetylcysteine by metered dose inhaler in the treatment of chronic bronchitis: a multi-centre study. *Resp Med.* 1992. Vol. 86. P. 89–92.
8. Global initiative for chronic obstructive lung diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung diseases. NHLB/WHO workshop report. URL: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
9. Jargin S. V. On the use of acetylcysteine as a mucolytic drug. *J Invest Biochem.* 2016. Vol.2. P. 52–53. DOI: 10.5455/jib.20160929024258.
10. Kon S. et al. The Clinical COPD Questionnaire: response to pulmonary rehabilitation and minimal clinically important difference. *Thorax.* 2014. Vol. 69. P. 793–798.
11. MacIntyre N. R. Spirometry for the Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiratory Care.* 2009. Vol. 54. P. 1050–1057.
12. Millar A. B., Pavia D., Agnew J. E., Lopez-Vidriero M. T., Lauque D., Clarke S. W. Effect of oral N-acetylcysteine on mucus clearance. *Br J Dis Chest.* 1985. Vol. 79(3). P. 262–6.
13. Morishita-Katsu M., Nishimura K. The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016. Vol. 11. P. 1543–1551. DOI: 10.2147/COPD.S104947.
14. Pappová L., Kazimierová I., Kocmálová M. Effect of inhaled and oral n-acetylcysteine on airway defense mechanism. *Eur. Pharm. J.* 2017. Vol. 64. P. 17–21. DOI: 10.1515/afpuc-2017-0002. DOI: 10.1515/afpuc-2017-0002.
15. Poole P., Chong J., Cates C. J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. I. 7. Art. No CD001287.
16. Repine J. E., Bast A., Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 341–357.
17. Rogers D. F. Mucoactive Agents for Airway Mucus Hypersecretory Diseases. *Respiratory Care.* 2007. Vol. 52. P. 1176–1197.
18. Sadowska A. M. et al. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006. Vol. 1(4). P. 425–434.
19. Sakamoto S. et al. Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study. *Respirology.* 2015. Vol. 20(3). P. 445–52. DOI: 10.1111/resp.12477.
20. Sanguinetti C. M. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2016. Vol. 11. P. 11.
21. Stållberg B., Nokela M., Ehlers P. O., Hjemdal P. and Wikström E. Validation of the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) in primary care. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2009. Vol. 7. P. 26.
22. Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Trameá M.R. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000. Vol. 16. P. 253–262.
23. Szkudlarek U., Zdzichowski A., Witkowski K. et al. Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects. *Pulm Pharmacol Ther.* 2004. Vol. 17. P. 155–62.
24. Tarrant B. J., Maitre C., Romero L., Steward R., Button B. M., Thompson B. R., Holland A. E. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017. Vol. 22(6). P. 1084–1092. DOI: 10.1111/resp.13047. DOI: 10.1111/resp.12477.
25. Tong Sun, Jing Liu, De Wei Zhao. Efficacy of N-Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medicine.* 2016. Vol. 95 (19). P. 1–7. DOI: 10.1097/MD.0000000000003629.
26. Turner R. D., Bothamley G. H. N-acetylcysteine for COPD: the evidence remains inconclusive. *Resp Med.* 2014. Vol. 2. P. 3.
27. Zheng J. P. et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Resp Med.* 2014. Vol. 2(3). P. 187–194. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70286-8.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА  
В ПЕРОРАЛЬНОЙ И ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЕ С ПОМОЩЬЮ НЕБУЛАЙЗЕРА  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

О. Б. Яременко, Н. М. Кузьменко, Г. Л. Гуменюк, Д. В. Добрянский, Р. И. Ильницький, А. И. Магас

Резюме

**Цель.** Определить эффективность и безопасность ингаляционного небулайзерного применения ацетилцистеина по сравнению с его пероральным приемом у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

**Материалы и методы.** В исследование был включен 31 больной ХОЗЛ вне обострения и были сформированы две группы больных. В первой из них ( $n = 13$ ) больные принимали ацетилцистеин внутрь, во второй ( $n = 18$ ) — ингаляционным путем с помощью небулайзера в течение 10 дней на фоне неизменной базисной терапии. Для оценки выраженности симптомов и эффективности лечения анализировали данные валидизированных опросников (CAT, mMRC, CCQ), оценивали выраженность дневного и ночного кашля по балльной шкале, проводили спирометрию и лабораторный анализ мокроты.

**Результаты.** У пациентов, получавших ацетилцистеин внутрь, отмечено существенное улучшение состояния по результатам опросника CCQ (снижение на 15,1 %,  $p < 0,04$ ). По данным других методов обследования, значимой динамики не зарегистрировано. В группе пациентов, получавших ацетилцистеин ингаляционно, были зафиксированы достоверные положительные изменения результатов опросника CAT (снижение на 16,8 % по сравнению с исходным уровнем) и уменьшение симптомов ночного кашля (на 36,4 %). При этом балльная оценка по данным mMRC, CCQ, симптомы дневного кашля существенно не изменялись. После окончания курса лечения зафиксировано также уменьшение проявлений бронхиальной обструкции — повышение среднего значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 10 % ( $p = 0,011$ ) и уменьшение количества лейкоцитов в мокроте. После первого перорального или ингаляционного применения ацетилцистеина существенных изменений показателя ОФВ<sub>1</sub> не происходило.

**Выводы.** У больных ХОЗЛ вне обострения, но при наличии мокроты, ингаляционное применение ацетилцистеина в течение 10 дней имеет более широкий спектр воздействия на проявления заболевания по сравнению с пероральным приемом препарата в такой же дозе. Переносимость ацетилцистеина при обоих вариантах его применения является удовлетворительной, побочные эффекты развиваются редко.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, ацетилцистеин, небулайзерная терапия, муколитики.

Яременко Олег Борисович,  
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №3  
Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца  
Адрес кафедры: 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26,  
Киевская городская клиническая больница № 3  
Тел. : (044) 540-96-91, эл. адрес: o.b.iaremenko@gmail.com  
Астма и аллергия, 2019, № 1, С. 15–21.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF ACETYLCYSTEINE APPLICATION  
IN ORAL AND INHALATION FORM WITH THE HELP  
OF NEBULAISER IN PATIENTS WITH COPD

O. B. Iaremenko, N. M. Kuzmenko, G. L. Gumeniuk, D. V. Dobrianskyi, R. I. Ilnytskyi, O. I. Magas

Abstract

**Aims.** To determine the efficacy and safety of nebulized inhalation of acetylcysteine compared with its oral administration in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** The study included 31 patients, two groups of patients were formed. In the first of them ( $n = 13$ ) patients took acetylcysteine orally, in the second ( $n = 18$ ) — by inhalation with a nebulizer for 10 days with stable basic therapy. To assess the severity of symptoms and the effectiveness of treatment, data from validated questionnaires (CAT, mMRC, CCQ) were analyzed, the severity of day and night cough was assessed on a scale, spirometry and sputum analysis were performed.

**Results.** Patients who received acetylcysteine orally showed a significant improvement in the condition according to the results of the CCQ questionnaire (a decrease by 15.1 %,  $p < 0.04$ ). According to other methods of diagnostic no significant dynamics was obtained. In the group of patients who received acetylcysteine inhalation, there were significant positive changes in the results of the CAT questionnaire (a decrease by 16.8 % compared with the initial level) and a decrease in the symptoms of nocturnal cough (by 36.4 %). In this case, the score according to mMRC, CCQ, the symptoms of daily cough did not change significantly. A decrease in the manifestations of bronchial obstruction was recorded — an increase in the mean forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) value by 10 % ( $p = 0.01$ ) and decrease of leukocyte count in sputum was obtained. No significant changes of FEV<sub>1</sub> after first oral or nebulized exposure of acetylcysteine were obtained.

**Conclusions.** Inhalation use of acetylcysteine for 10 days has a wider range of effects on the manifestations of the disease compared with oral administration of the drug in the same dose in patients with COPD without exacerbation but in the presence of sputum. Tolerability of acetylcysteine in both cases of its use is satisfactory, side effects develop rarely.

**Key words:** COPD, acetylcysteine, nebulizer therapy, mucolytics.

*Oleh Borysovych Iaremenko,  
Head of the Department of Internal Medicine №3  
Bogomolets National Medical University  
26, P. Zaporozhets str., Kyiv, Ukraine, 02125, Kyiv City Clinical Hospital № 3.  
tel.: (044) 540-96-91, e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com  
Asthma and allergy, 2019, 1, P. 15–21.*

**О. Б. Яременко**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

**Н. М. Кузьменко**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-5894-0968>

**Г. Л. Гуменюк**

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0001-8160-7856>

**Д. В. Добрянський**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-9513-9966>

**Р. І. Льницький**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-0264-4814>

**О. І. Магас**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-4987-4994>