

# N-ACETYLCYSTEINE LIỀU CAO TRONG DỰ PHÒNG ĐỢT CẤP CỦA BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH: MỘT NGHIÊN CỨU NGẪU NHIÊN CÓ ĐỐI CHỨNG

*Dương Thị Thu Cúc, Dương Quốc Hiền,  
Hồ Thị Mộng Bích, Nguyễn Thị Tuyết Mai  
Khoa Khám bệnh, Bệnh viện An Giang*

## **TÓM TẮT:**

### **Mục tiêu:**

*Đánh giá hiệu quả N-Acetylcysteine (NAC) liều cao trong dự phòng đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) về sự cải thiện chức năng hô hấp và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.*

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** *Nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở được thực hiện tại phòng quản lý Hen- COPD Khoa Khám bệnh Bệnh viện Đa khoa trung tâm An Giang (BVĐKTTAG) từ tháng 01/01/2015 đến 15/10/2015. Có 69 đối tượng được chọn vào lô nghiên cứu và được ngẫu nhiên chia làm hai nhóm: nhóm nghiên cứu có 32 đối tượng sử dụng NAC liều cao 400mg x 2 / ngày trong 6 tháng và nhóm đối chứng có 37 đối tượng không sử dụng NAC. Tất cả đối tượng nghiên cứu được hẹn tái khám mỗi tháng, ghi nhận số đợt cấp, kiểm tra tuân thủ điều trị, tác dụng phụ của thuốc, đánh giá thang điểm CAT (test đánh giá COPD), chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> sau 6 tháng.*

**Kết quả:** *Tỷ lệ đợt cấp nhóm sử dụng NAC 31,2% , nhóm không sử dụng NAC 56,8% (p=0,02). Chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> có cải thiện sau 6 tháng (lúc đầu 55,1%, sau 6 tháng 56,3% ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng lần lượt là 51,8% và 52,1%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p= 0,21). Chất lượng cuộc sống có cải thiện sau 6 tháng (lúc đầu 26,5 điểm, sau 6 tháng 21,1 điểm ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng lần lượt là 26,5 điểm và 25,5, sự khác có ý nghĩa thống kê (p= 0,001).*

**Kết luận:** *NAC liều cao kéo dài có thể làm giảm tỷ lệ đợt cấp COPD, cải thiện chức năng hô hấp (FEV<sub>1</sub>) và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân COPD.*

## ABSTRACT

**Title:** *High-Dose N – acetylcysteine (NAC) in the prevention of Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: A randomized-controlled trial (RCT).*

**Objective:** *To compare the efficacy of high doses NAC and not taking NAC for preventing COPD; To improve Forced Expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and quality of life COPD's patients.*

**Methods:** *A prospective RCT, open label was conducted at the Asthma and COPD management unit of Out-Patient Department of General An Giang Hospital from 01/01/2015 to 15/10/2015. There were 69 patients were randomized to receive: high doses NAC 400mg twice daily (n=32) and control group (n= 37). All patients were checked up number of exacerbations, adherence to medication, side effects, COPD Assessment Test, FEV<sub>1</sub> monthly during 6 months.*

**Results:** *Average rate of COPD exacerbation in using NAC group is 31.20 %, control group is 56.80 % (p = 0.02). FEV<sub>1</sub> was improved after 6 months (in the study group: 55.10 % at the first time, 56.35 % after 6 months; vs 51.87 % the first time , 52.15 % after 6 months for the control group) (p= =0.21). Quality of life has improved after 6 months (the first time was 26,53 score, after 6 months was 21,09 score in the study group, vs the first time was 26,51 score, after 6 months was 25,49 score for the control group ( p = 0.001).*

**Conclusions:** *Prolonged administration NAC with high doses may reduce the incidence of COPD exacerbation, improvement in FEV<sub>1</sub> and quality of life of patients with COPD.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ:

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Bệnh có xu hướng gia tăng. Theo ước tính của World Health Organization (WHO), đến năm 2020, COPD là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 trên phạm vi toàn cầu. COPD là bệnh mạn tính, quản lý và điều trị chủ yếu là ngoại trú. Diễn biến bệnh tự nhiên có những đợt cấp làm các triệu chứng hô hấp tăng lên và chức năng hô hấp xấu đi. Những đợt cấp là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân phải nhập viện cấp cứu. Ở giai đoạn muộn của bệnh, đợt cấp là nguyên nhân gây tử vong chính. COPD

biểu hiện đặc trưng bởi sự giới hạn lưu lượng khí thở, tăng tiết chất nhầy, chấn động tâm lý gây phản ứng oxy hóa và phản ứng viêm đường hô hấp. NAC có đặc tính chống oxy hóa, kháng viêm, tan chất nhầy cho thấy lợi ích ở bệnh nhân COPD. Theo nghiên cứu Pantheon<sup>[1]</sup>, một nghiên cứu tiền cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm chứng bằng giả dược để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của NAC (1200mg/ngày) liều cao trong 1 năm ở những bệnh nhân COPD vừa và nặng. Kết quả sau cùng của nghiên cứu cho thấy hiệu quả và tính an toàn của NAC liều cao dài ngày trong dự phòng đợt cấp COPD.

Trong phân tích gộp [3] Cochrane, Medline và Embase đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả khác nhau giữa NAC liều cao và thấp điều trị trên COPD đánh giá trên 11 nghiên cứu; dữ liệu cho thấy liều cao NAC có thể làm giảm đợt cấp COPD. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của NAC liều cao kéo dài về giảm tỷ lệ đợt cấp COPD, cải thiện chức năng hô hấp và tăng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân COPD.

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Xác định tỷ lệ đợt cấp COPD với NAC liều cao kéo dài so với bệnh nhân không sử dụng NAC. Đánh giá chức năng hô hấp FEV<sub>1</sub> và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân COPD.

## PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu ngẫu nhiên, tiền cứu, có đối chứng, nhãn mở (open label).

### Cỡ mẫu:

Cỡ mẫu: Với mức sai sót alpha là 5%, lực mẫu là 80%. Sự khác biệt về tỉ lệ đợt cấp COPD giữa 2 nhóm theo nghiên cứu trước đây khoảng 30%<sup>[3]</sup>. Cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm được tính theo công thức dưới đây là 41 đối tượng.

$$N = \frac{\{Z_{2\alpha}\sqrt{2p \cdot q} + Z_{2\beta}\sqrt{P_1 \cdot q_1 + P_2 \cdot q}\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên bằng cách dùng hàm RAND () trong phần mềm Excel, sau đó chọn số lẻ cho nhóm nghiên cứu sử dụng NAC liều cao 400mg x 2

/ngày , số chỗ cho nhóm chứng không sử dụng NAC. cho vào phong và dán kèm số thứ tự.

### **Đối tượng nghiên cứu**

#### **Tiêu chuẩn chọn mẫu**

Những bệnh nhân ngoại trú nam hoặc nữ, tuổi 40 – 81, có hút thuốc lá hoặc không đến khám tại phòng quản lý Hen-COPD Khoa Khám bệnh BVĐKTTAG từ 01/01/2015 đến 15/10/2015. Chẩn đoán lâm sàng COPD phân giai đoạn theo GOLD II, III, IV,  $FEV_1/FVC < 0,7$ . Có ít nhất 2 đợt cấp trong 2 năm trước và ổn định ít nhất 4 tuần trước khi đưa vào nghiên cứu.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

Bệnh nhân hen phế quản, lao phổi, viêm phổi, ung thư phổi. Bệnh nhân bệnh lý tim mạch nặng, bệnh suy gan thận nặng. Bệnh nhân đang có bệnh cấp tính, bệnh nhiễm trùng. Bệnh nhân loét dạ dày tá tràng hoặc bệnh ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc. Bệnh nhân nghiện rượu, tâm thần.

#### **Phương pháp tiến hành:**

Sau khi phỏng vấn các đối tượng được chọn sẽ chụp X quang tim phổi thẳng để loại trừ viêm nhiễm, ung bướu đường hô hấp hay lao phổi. Thực hiện đo hô hấp ký có thử thuốc dẫn phế quản ghi nhận  $FEV_1$ , đánh thang điểm CAT lúc mới vào. Có 74 bệnh nhân đáp ứng được tiêu chuẩn chọn mẫu đưa vào nghiên cứu. Có 5 bệnh nhân tái khám không đúng hẹn tháng đầu tiên và không tuân thủ dùng NAC. Vì vậy, chỉ còn 69 đối tượng được chọn vào lô nghiên cứu và được ngẫu nhiên chia làm hai nhóm: nhóm nghiên cứu có 32 đối tượng sử dụng NAC liều cao 400mg x 2 / ngày trong 6 tháng và nhóm đối chứng có 37 đối tượng không sử dụng NAC. Tất cả đối tượng nghiên cứu hẹn tái khám mỗi tháng ghi nhận số đợt cấp vào bảng thu thập số liệu, kiểm tra tuân thủ điều trị, tác dụng phụ của thuốc, đánh giá bảng CAT, chức năng hô hấp  $FEV_1$  sau 6 tháng. Theo dõi các tác dụng phụ của thuốc N-acetylcysteine như: nôn, buồn nôn, nhức đầu, u tai...

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán COPD theo GOLD khi:  $FEV_1/FVC < 70\%$  sau thử thuốc dẫn phế quản và hồi phục không hoàn toàn.

**Biến kết cục:** Biến kết cục chính tỷ lệ là số đợt cấp của bệnh COPD ở hai nhóm. Biến kết cục phụ là sự thay đổi thang điểm CAT, chức năng hô hấp FEV1 sau 6 tháng.

### **Phương pháp xử lý số liệu**

Thu thập số liệu và xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0. Dữ liệu là biến số liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng độ trung bình và độ lệch chuẩn. Đối với các biến không phân phối chuẩn chúng tôi dùng phép biến đổi logarit trước khi thực hiện phép kiểm. Kiểm giá trị trung bình của 2 nhóm bằng phép kiểm T. Sử dụng phép kiểm Mann-Whitney cho các biến không có phân phối chuẩn. Dùng phân tích hồi qui logistic đơn biến và đa biến để xem mối liên giữa NAC đến hiệu quả điều trị. Kết quả thu được có ý nghĩa thống kê khi  $P < 0.05$  và khoảng tin cậy 95%.

### **Một số định nghĩa**

Hút thuốc lá: Có hút thuốc mỗi ngày hoặc đã từng hút thuốc, đơn vị tính là gói /năm.

Liều cao khi sử dụng NAC  $> 600\text{mg/ ngày}$

Đợt cấp COPD là sự xấu đi đột ngột tình trạng ổn định của bệnh: tăng khó thở; tăng ho; và/hoặc tăng lượng đàm, khiến bệnh nhân phải thay đổi cách điều trị thường ngày. Tiêu chuẩn chẩn đoán đợt cấp: Khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: tăng khó thở, tăng lượng đàm khạc, đàm mủ, hoặc có 1 trong 3 tiêu chuẩn trên kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau: nhiễm trùng đường hô hấp trên trong 5 ngày qua, sốt không có nguyên nhân khác, tăng khò khè, tăng ho, mạch, nhịp thở tăng 20% so với giá trị cơ bản.

COPD giai đoạn I:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $FEV_1\%$  giá trị lý thuyết (GTLT):  $\geq 80\%$ .

COPD giai đoạn II:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $50\% \leq FEV_1 < 80\%$

COPD giai đoạn III:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $30\% \leq FEV_1 < 50\%$

COPD giai đoạn IV:  $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $FEV_1 < 30\%$ , hoặc  $< 50\%$  kèm suy hô hấp nặng.

## Bảng điểm CAT

Tôi hoàn toàn không ho	0	1	2	3	4	5	Tôi ho thường xuyên
Tôi không khạc đờm, không có cảm giác có đờm	0	1	2	3	4	5	Tôi khạc nhiều đờm, cảm giác luôn có đờm trong
Tôi không có cảm giác nặng ngực	0	1	2	3	4	5	Tôi rất nặng ngực
Không khó thở khi leo dốc hoặc cầu thang	0	1	2	3	4	5	Rất khó thở khi leo dốc hoặc cầu thang
Tôi không bị giới hạn khi làm việc nhà	0	1	2	3	4	5	Tôi bị giới hạn khi làm việc nhà nhiều
Tôi rất tự tin khi ra khỏi nhà bất chấp bệnh phổi	0	1	2	3	4	5	Tôi không hề tự tin khi ra khỏi nhà vì bệnh phổi
Tôi ngủ rất yên giấc	0	1	2	3	4	5	Tôi ngủ không yên giấc vì bệnh phổi
Tôi cảm thấy rất khỏe	0	1	2	3	4	5	Tôi cảm thấy không còn chút sức lực nào

- $CAT \leq 10$ : ít triệu chứng: bệnh nhân thuộc nhóm A hoặc C
- $CAT > 10$ : nhiều triệu chứng: bệnh nhân thuộc nhóm B hoặc D

## KẾT QUẢ

Tuổi trung bình là 65,6 (độ lệch chuẩn:  $\pm 11$  tuổi); tuổi thấp nhất là 40; tuổi cao nhất là 81; nam giới chiếm 81.2%.

**Bảng 1: Đặc điểm cơ bản của mẫu nghiên cứu:**

Đặc điểm	Không NAC (n=37)	có NAC (n=32)	Giá trị p
Tuổi	65.8 ± 10.8	65.4 ± 11.3	0.87
Giới:			0.76
- Nam	30 (81.1%)	25 (78.1%)	
- Nữ	07 (18.9%)	07 (21.9%)	
Nghề nghiệp			0.5
- CNV	06 (16.20%)	07 (21.90%)	
- Khác	31 (83.80%)	25 (78.10%)	
BMI	25.34 ± 3.95	25.53 ± 4.44	0.92

CNV: Công nhân viên

Đặc điểm cơ bản giữa hai nhóm có sử dụng NAC và không sử dụng không. Nhìn chung không có sự khác biệt về tuổi, giới, nghề nghiệp, BMI,  $p > 0,05$  (bảng 1).

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị giữa hai nhóm có và không có sử dụng NAC:**

Đặc điểm	Không NAC (n = 37)	Có NAC (n = 32)	P value
ICS:			0.65
- Không	20 (54.1%)	19 (59.4%)	
- Có	17 (45.9%)	13 (40.6%)	
Giai đoạn COPD:			0.77
- Giai đoạn 2	16 (43.2%)	16 (50,0%)	
- Giai đoạn 3	17 (45.9%)	12 (37.5%)	
- Giai đoạn 4	04 (10.8%)	04 (12.5%)	
Thuốc lá			0.69
- Không hút thuốc	12 (32.4%)	09 (28.1%)	
- Có hút thuốc	25 (67.6%)	23 (71.9%)	

ICS: Corticoid dạng hít

Việc sử dụng thuốc corticosteroid dạng hít, giai đoạn COPD và hút thuốc lá cho thấy không khác biệt giữa hai nhóm. (bảng 2).

**Bảng 3. Mối liên quan giữa NAC đến hiệu quả điều trị qua phân tích đơn biến**

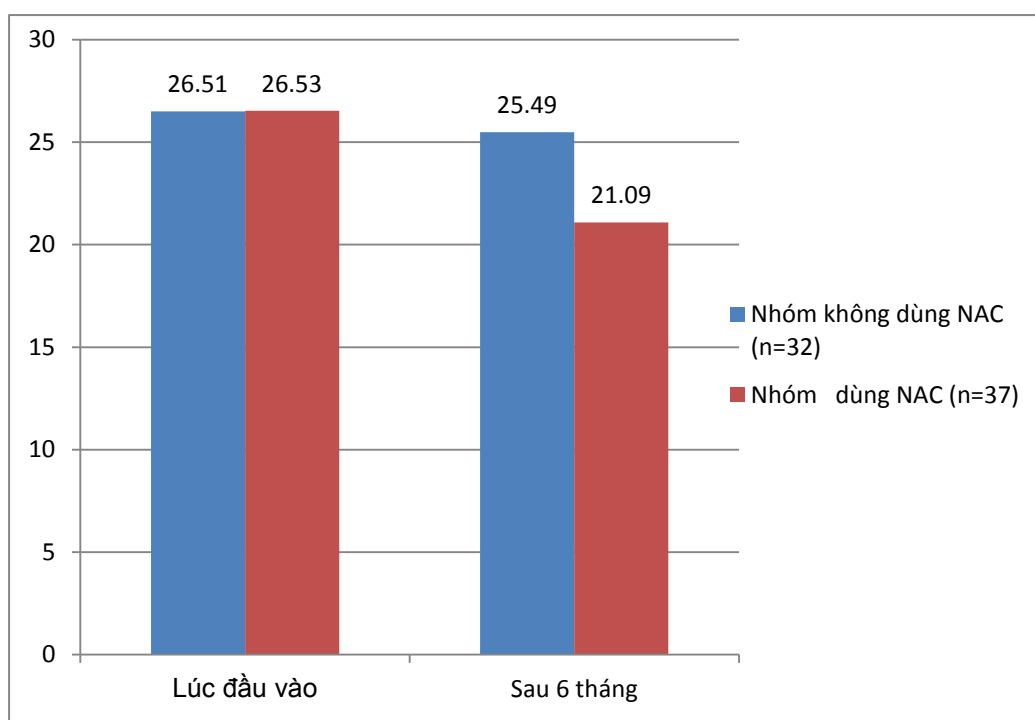
Đặc điểm	Không NAC (n = 37)	Có NAC (n = 32)	Giá trị p
Đợt cấp COPD			0.13
- Không có	16 (43,2%)	22 (68,8%)	
- Có	21 (56,8,%)	10 (31,2%)	0.02 (*)
FEV1 lúc đầu	51.87 ± 15.8	56.35 ± 14.5	0.21
FEV1 06 tháng	52.15 ± 15.4	55.10 ± 12.7	0.44
CAT1	26.51 ± 6.5	26.53 ± 5.8	0.99
CAT6	25.49 ± 4.9	21.09 ± 5.5	0.001

Ghi chú: (\*): Kiểm định Mann-Whitney

Việc sử dụng NAC cho thấy làm giảm đợt cấp COPD, tỷ lệ đợt cấp nhóm sử dụng NAC 31,2% , nhóm không sử dụng NAC 56,8% với P=0,02. (Bảng 3) Chức năng hô hấp FEV1 lúc đầu và sau 6 tháng có thay đổi (lúc đầu:55,1 ml sau 6 tháng 56,3 ml ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lúc đầu:51,8 ml sau 6 tháng 52,1 ml sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê P> 0,05 (bảng 3)

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân qua thang điểm CAT có cải thiện triệu chứng rõ rệt sau 6 tháng, điểm trung bình nhóm sử dụng NAC lúc đầu 26,5 điểm sau 6 tháng 21,0 điểm, điểm trung bình nhóm không sử dụng NAC lúc đầu 26,5 điểm sau 6 tháng 25,4 điểm với P= 0,001 được biểu diễn bằng biểu đồ sau:





**Bảng 4. Các yếu tố có liên quan đến COPD qua phân tích hồi qui đa biến:**

Đặc điểm	Giá trị F	Giá trị p
Tuổi	2.156	0.15
ICS	9.073	0.004
Thuốc lá	4.697	0.034
NAC	7.098	0.01

Qua phân tích hồi qui đa biến cho thấy việc sử dụng corticosteroid, hút thuốc lá có ảnh hưởng đến cơn kịch phát COPD và qua mô hình này vẫn cho thấy việc sử dụng NAC liều cao làm giảm cơn kịch phát COPD với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,01$ .

Tác dụng phụ của thuốc không ghi nhận các dấu hiệu bất thường về thần kinh, chỉ có 2 trường hợp có kích ứng dạ dày khi sử dụng thuốc lúc bụng đói, sau khi được tư vấn uống thuốc lúc no các triệu chứng rối loạn tiêu hóa không còn.

## BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là  $65,6 \pm 1$  tuổi; tuổi thấp nhất là 40; tuổi cao nhất là 81; nam giới chiếm 81.2%. Đây có thể do đặc điểm của COPD thường gặp ở nam giới hơn nữ giới vì vậy, nam khám bệnh cũng nhiều hơn nữ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, Việc sử dụng NAC liều cao 400mg x 2 / ngày trong 6 tháng cho thấy làm giảm đợt cấp COPD, tỷ lệ đợt cấp nhóm sử dụng NAC 31,2% , nhóm không sử dụng NAC 56,8% thấp hơn nghiên cứu Pantheon<sup>[1]</sup> có thể do nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ, thời gian sử dụng thuốc ngắn, liều thuốc NAC thấp hơn 800mg/ ngày so với 1200mg/ ngày.

Chức năng hô hấp FEV1 lúc đầu và sau 6 tháng có thay đổi (lúc đầu:55,1 ml sau 6 tháng 56,3 ml ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng lúc đầu:51,8 ml sau 6 tháng 52,1 ml sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ), phù hợp với nghiên cứu của BRONCUS [2].

Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân qua thang điểm CAT có cải thiện triệu chứng rõ rệt sau 6 tháng, điểm trung nhóm sử dụng NAC lúc đầu 26,5 điểm sau 6 tháng 21,1 điểm, điểm trung nhóm không sử dụng NAC lúc đầu 26,5 điểm sau 6 tháng 25,5 điểm với  $p=0,001$ ; phù hợp với nghiên cứu HIACE và cải thiện chức năng sống qua thang điểm SGRQ [10].

Chúng tôi nghĩ rằng các yếu tố có thể gây nhiễu: giới tính, dùng ICS, hút thuốc lá, chỉ số BMI. Kết quả làm giảm đợt cấp ở bệnh nhân COPD có sử dụng NAC liều cao so với không sử dụng NAC cho thấy làm giảm tỷ lệ đợt cấp COPD theo dõi trong thời gian 6 tháng sau khi đã hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu vẫn không thay đổi. Tỷ lệ đợt cấp nhóm sử dụng NAC 29,5%, nhóm không sử dụng NAC 39,8% với  $P=0,02$ . Qua phân tích hồi qui đa biến cho thấy việc sử dụng corticosteroid, hút thuốc lá có ảnh hưởng đến cơn kịch phát COPD và qua mô hình này vẫn cho thấy việc sử dụng NAC liều cao làm giảm cơn kịch phát COPD với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,01$ .

Tác dụng phụ của thuốc không ghi nhận các dấu hiệu bất thường về thần kinh, chỉ có 2 trường hợp có kích ứng dạ dày khi sử dụng thuốc lúc bụng đói, sau khi được tư vấn uống thuốc lúc no các triệu chứng rối loạn tiêu hóa không còn. Phù hợp với

nghiên cứu Pantheon <sup>[1]</sup> về hiệu quả và tính an toàn của NAC liều cao dài ngày trong phòng đợt cấp COPD.

**Hạn chế của đề tài:** Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, tiến cứu, có đối chứng.

với mẫu nghiên cứu nhỏ, lấy mẫu trong thời gian ngắn chưa đại diện được dân số chung, chưa thực hiện mù đôi để cho kết quả

## **KẾT LUẬN**

NAC liều cao kéo dài có thể làm giảm tỷ lệ đợt cấp COPD, cải thiện chức năng hô hấp (FEV1) và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân COPD.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, *et al.* Twicedaily *N*-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 187–194.
2. Cazzola M, Matera MG. *N*-acetylcysteine in COPD may be beneficial, but for whom? *Lancet Respir Med* 2014; 2: 166–167. Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, *et al.* Effects of *N*-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost–Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552–1560.
3. Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, *et al.* Efficacy of oral long-term *N*-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2000; 22: 209–221.
4. 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: 253–262.
5. Shen Y, Cai W, Lei S, *et al.* Effect of high/low dose *N*-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014; 11: 351–358.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6: e1000097.
7. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
8. World Health Organization. International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases: Injuries and Causes of Deaths. 9th revision. Geneva, World Health Organization, 1977.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html) Date last accessed: March, 2015. Date last updated: January, 2015.
10. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, *et al.* High-dose *N*-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest* 2013; 144: 106–118.