

О.И. Симонова^{1,2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей

Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 16.07.2015 г., принята к печати: 28.08.2015 г.

Статья посвящена применению N-ацетилцистеина в педиатрической практике. Рассмотрены различные клинические эффекты ацетилцистеина, в т. ч. при острых респираторных инфекциях у детей, особенности его применения. Отдельно проанализированы причины, которые вызывают у детей феномен «заболачивания» легких на фоне терапии мукоактивными средствами, предложены меры по его профилактике. Приведены результаты многоцентровых исследований и данные систематических обзоров, демонстрирующие высокую терапевтическую эффективность и безопасность ацетилцистеина при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, как острых, так хронических. Препарат способен изменять реологические свойства трахеобронхиального секрета, снижая его вязкость, ускоряя процессы выведения из бронхиального тракта и в результате приводя к более быстрому выздоровлению больного.

Ключевые слова: дети, ацетилцистеин, острые респираторные инфекции, кашель, мокрота, муколитики.

(Для цитирования: Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (4)

ВВЕДЕНИЕ

Муколитическая терапия широко используется при острых и хронических респираторных заболеваниях у детей, сопровождающихся мукостазом и кашлем. Это обусловлено тем, что большинство заболеваний, протекающих с кашлем, связано с воспалением слизистой оболочки респираторного тракта. Воспалительный процесс дыхательных путей ведет к изменению реологических свойств трахеобронхиального секрета и развитию мукостаза (застоя вязкого секрета в бронхиальном дереве), следствием чего является возникновение кашля.

Муколитики, в отличие от других мукоактивных препаратов, способны изменять реологические свойства биологических жидкостей — адгезию, вязкость и эластичность. Особенностью их является также и то, что они не увеличивают объем секретируемой жидкости [1]. Все многообразие муколитиков, представленное современ-

ной фармацевтической сферой, сводится к двум группам лекарственных средств — ферментным (дорназа альфа) и неферментным муколитикам (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид, карбоцистеин). Из неферментных муколитиков у детей и взрослых широко применяется ацетилцистеин. Действие лекарственного средства наступает быстро, что позволяет относить его к препаратам выбора при острых респираторных инфекциях (ОРИ). Кроме того, ацетилцистеин оказывает антиоксидантный и противовоспалительный эффект [2].

Особый интерес в педиатрической практике вызывает применение различных лекарственных форм ацетилцистеина. Имеются сотни научных публикаций зарубежных и отечественных авторов, в которых приведены результаты успешного использования ацетилцистеина по новым показаниям у детей различного возраста. Однако осторожность в этом вопросе сохраняется. В данной статье приводятся аргументированные ответы

на самые часто задаваемые вопросы, которые волнуют педиатров, что, несомненно, поможет им в практической работе.

В ЧЕМ ОТЛИЧИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ОТ АМБРОКСОЛА И КАРБОЦИСТЕИНА?

Принципиальным отличительным свойством N-ацетилцистеина от других неферментных муколитиков (амброксола гидрохлорида и карбоцистеина) является его способность оказывать прямое воздействие на реологические свойства биологических жидкостей, в частности разжижать мокроту. Это происходит потому, что в его составе имеется сульфгидрильная (SH) группа, которая, вступая в химическую реакцию, быстро теряет атом водорода. В результате молекула ацетилцистеина становится биполярно заряженной, что позволяет ей взаимодействовать со свободными радикалами и другими молекулами. Именно эта реакция обуславливает реализацию не только прямого муколитического, но и антиоксидантного, а также противовоспалительного эффекта [3].

Во время респираторного эпизода происходит испарение водной фракции мокроты, изменяется не только гелевый слой, но истончается и золь, в котором располагаются реснички дыхательного эпителия, поэтому работа их парализуется, что нарушает цилиарный транспорт. В отличие от других муколитиков, которые действуют опосредованно через бокаловидные клетки, ацетилцистеин напрямую разжижает вязкую мокроту, освобождая реснички мерцательного эпителия, увеличивает скорость их движения, что приводит к быстрой и эффективной эвакуации мокроты из дыхательных путей. Следует добавить, что у ацетилцистеина есть еще несколько важных характеристик: препарат способен разжижать кровяные сгустки и фибрин, стимулирует синтез мукозных клеток, снижать колонизацию бактерий и вирусов в слизистой оболочке дыхательных путей, ингибируя их адгезию, оказывая таким образом вторичный противовоспалительный эффект.

В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности ацетилцистеина, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что именно ацетилцистеин обладал самым быстрым клиническим эффектом, регистрируемым уже на 2-е сут от начала заболевания [4].

ПРИ КАКИХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМАХ И В КАКИЕ СРОКИ ОСТРОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНО НАЗНАЧАТЬ АЦЕТИЛЦИСТЕИН?

С какого дня следует назначать муколитики при ОРВИ и остром бронхите у детей? Нужно ли применять ацетилцистеин при сухом кашле, ведь ацетилцистеин является муколитиком и должен разжижать мокроту, которой в первые дни болезни пока еще нет? Следует ли назначать ацетилцистеин только при влажном кашле с мокротой? Может ли ацетилцистеин быть стартовым муколитиком при ОРВИ?

Отвечая на эти вопросы, следует иметь в виду, что препараты ацетилцистеина являются антиоксидантами и будут полезны в первые дни течения вирусной инфекции (особенно при гриппе). Быстро нормализуя мукоцилиарный транспорт, ацетилцистеин способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерной и иммунной функции) респираторного тракта, повышению содержания секреторного иммуноглобулина А, других классов иммуноглобулинов. Назначая препарат при появлении первых симптомов заболевания, можно

предотвратить развитие мукостаза и все патологические явления, связанные с ним.

Известно, что на стенках бронха при полном здоровье обязательно в небольшом количестве должна присутствовать слизь, выполняющая защитную функцию, очищающая дыхательные пути от инородных частиц, вирусов, бактерий, которые в течение дня в огромном количестве оседают на поверхности трахеобронхиального дерева. Защитный слой слизи невелик. С одной стороны, он не мешает движению воздуха при дыхании, с другой — его вполне достаточно для работы ресничек мерцательного эпителия.

Патофизиологическая реакция при инфицировании начинается практически сразу, как только бактерии или вирусы попадут на слизистую оболочку бронхиального тракта. Увеличивается гелевый слой жидкости, золь уменьшается. Это приводит к нарушению работы цилиарного эпителия. Изменяются реологические свойства слизи (вязкость и адгезия). На всем протяжении бронхиального дерева (от крупных бронхов до терминальных) увеличивается число бокаловидных клеток, и уже с первых минут ослабевает противовирусная и антимикробная функция слизистой оболочки, поскольку существенно и быстро изменяется состав секретов: снижается содержание интерферонов, лактоферрина и лизоцима, а также секреторного иммуноглобулина А [5, 6].

Симптоматика быстро прогрессирует, нарастает мукостаз, усиливается бронхообструктивный синдром. Следует добавить, что застойный секрет всегда служит хорошей питательной средой для бактерий и других микроорганизмов, особенно на фоне высокой адгезии клеток к слизистой оболочке дыхательных путей.

Количество мокроты в дыхательных путях в первые сутки уже увеличено, но она еще не отделяется, поэтому ребенок не может откашляться. Клинически это выражается непродуктивным кашлем, который субъективно воспринимается как сухой. Именно поэтому в первые часы целесообразно назначать ацетилцистеин с целью уменьшения адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, быстрого разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств, облегчения удаления мокроты из бронхиального дерева. «Быстро перевести сухой непродуктивный кашель во влажный и продуктивный» — это смысл раннего назначения ацетилцистеина [7].

Клиническая симптоматика в виде влажного малопродуктивного кашля с трудноотделяемой мокротой появляется к 4-м сут болезни, когда из-за выраженного мукостаза практически блокирован мукоцилиарный клиренс, и эвакуация слизи невозможна. Понятно, почему целесообразность применения ацетилцистеина в первые дни заболевания оправдана с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхиальной обструкции. Кроме того, раннее назначение ацетилцистеина препятствует развитию оксидантного стресса и интоксикации.

КАКОВЫ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

Ацетилцистеин имеет прямые показания к назначению при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, которые сопровождаются развитием мукостаза. Ацетилцистеин широко используют в стационарах и в амбулаторных условиях. Применяют препарат коротким курсом при острой ситуации и пожизненно — при хронических бронхитах на фоне пороков развития бронхов при муковисцидозе и синдроме Картагенера [8].

Мукостаз в течение эпизода респираторного заболевания играет крайне неблагоприятную роль, т.к. он:

- нарушает бронхиальную проходимость;
- является одной из ведущих причин бронхообструктивного синдрома;
- способствует развитию ателектазов;
- удлиняет сроки разрешения бронхолегочного процесса;
- нарушает газообмен;
- снижает легочную вентиляцию;
- вызывает гипоксию;
- способствует размножению микробной флоры в очаге поражения;
- препятствует эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей;
- способствует хронизации бронхолегочного процесса;
- снижает эффективность воздействия медикаментов на слизистую оболочку дыхательных путей.

Ацетилцистеин позволяет в значительной мере устранить эти явления.

Если говорить об ОРИ, ацетилцистеин способен контролировать воспаление в 1-е сут заболевания, поскольку повышает содержание глутатиона в дыхательных путях, который, в свою очередь, подавляет выработку медиаторов воспаления и препятствует прямому повреждению легочной ткани свободными радикалами [9].

С КАКОГО ВОЗРАСТА ВОЗМОЖНО НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА?

У детей всегда актуальна проблема эффективного дренажа, прежде всего из-за несовершенного кашлевого рефлекса. Полноценно он формируется только к 5–6 годам. Практически любой респираторный эпизод у ребенка наряду с повышенной гиперсекрецией слизи сопровождается неэффективным малопродуктивным кашлем [10, 11]. Усугубляют ситуацию и такие анатомо-физиологические особенности детского организма, как узкие и короткие дыхательные пути, неполноценная коллатеральная вентиляция, маленький объем гладкой мускулатуры, гиперплазия железистой ткани. В связи с этим важно отметить, что ацетилцистеин разрешен к применению у детей с двухлетнего возраста. В исследованиях подтверждена эффективность и безопасность препарата в этом возрастном периоде [12, 13].

ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ЛИ МУКОЛИТИКИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ВЫЗЫВАЮТ ЭФФЕКТ «ЗАБОЛАЧИВАНИЯ» ЛЕГКИХ?

Муколитики выгодно отличаются от противокашлевых и отхаркивающих средств тем, что они не увеличивают объем бронхиального секрета, но при этом разжижают мокроту. Это очень важно в педиатрической практике, т.к. при слабом кашлевом рефлексе может развиваться феномен «заболачивания» легких, когда в легких ребенка скапливается большое количества мокроты в результате затруднения ее эвакуации [14]. Важно учитывать, что применение любых муколитиков не должно сочетаться с приемом лекарственных средств, угнетающих кашлевой рефлекс (кодеин, окселадин, преноксдиазин и др.), поскольку именно это может привести к застою в легких большого количества мокроты. Совместное применение таких препаратов противопоказано.

Ситуация, когда ребенок не в состоянии откашлять мокроту, может возникнуть при приеме любого мукоактивного лекарственного средства, особенно при неправильной его дозировке, или нерациональном приеме препарата, или нарушении правил кинезитерапии (дыхательная гимнастика, дренаж, откашливание мокроты).

Для того чтобы муколитическая терапия была эффективной, необходимо объяснять родителям целесообразность применения муколитика, его эффекты, правила откашливания мокроты и дренирования.

Особую осторожность при муколитической терапии следует соблюдать у маленьких детей. Как показал наш опыт, ацетилцистеин действует быстро и легко; разжижающий эффект наступает практически через 30–45 мин после приема внутрь, поэтому обязательно после этого следует провести вибрационный массаж грудной клетки и хорошо откашляться. Развития осложнений при выполнении этих несложных рекомендаций не происходит, а эффективность муколитического средства усиливается, что способствует более быстрому выздоровлению.

КАКОЙ РЕЖИМ ПРИЕМА МУКОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НЕОБХОДИМО СОБЛЮДАТЬ ПАЦИЕНТАМ?

Как показывают наши наблюдения, к сожалению, нередко врачи, пациенты и их родители не придают значения правилам приема муколитиков, из-за чего снижается клиническая эффективность препаратов. «Золотым» правилом муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинезитерапии. Это означает, что разжиженную мокроту обязательно нужно эвакуировать с помощью специальных дыхательных упражнений, массажа и откашливания [15].

Ошибкой считается прием муколитика перед сном, т.к. положение лежа является, по своей сути, дренажным и после приема муколитика мокрота начнет активно отходить с помощью кашля. В итоге вместо ночного отдыха у ребенка будет беспокойный сон и, как следствие, плохое самочувствие. Все муколитики рекомендуется принимать за 3–4 ч до сна (ориентировочно до 18:00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту. Для усиления муколитического эффекта следует выпивать большое количество жидкости, например негазированной минеральной воды.

Чтобы оценить эффективность муколитической терапии, необходимо обратить внимание на следующие признаки:

- динамику и характеристику кашля (особенно продолжительность), скорость трансформации сухого кашля в продуктивный;
- аускультативные изменения в легких — исчезновение хрипов;
- частоту бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, сроки исчезновения мукостаза и бронхообструкции.

НАСКОЛЬКО БЕЗОПАСНО ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА У ДЕТЕЙ?

Как уже отмечалось, муколитический эффект ацетилцистеина может быть охарактеризован как выраженный и быстрый. Однако именно высокая скорость наступления клинического эффекта часто вызывает опасения у педиатров.

Высокий уровень безопасности ацетилцистеина был показан во многих исследованиях [16–18]. Побочные эффекты отмечали с такой же частотой, как и при приеме плацебо, и они не требовали отмены препарата. Привлекательным является тот факт, что ацетилцистеин как производное аминокислоты (цистеина) содержится в природе в животных белках, например в мясе птицы, рыбе, яйцах, молочных продуктах и даже в соевых бобах. К тому же он как предшественник восстановленного глутатиона является эндогенным антиоксидантом.

Побочные эффекты обычно выражаются дисфункцией желудочно-кишечного тракта (изжога, тошнота,

диспепсия, диарея, редко рвота). Эндоскопические и гистологические исследования показали, что прием ацетилцистеина внутрь больными с заполненным желудком не приводит к каким-либо патологическим изменениям [19], поэтому рекомендуется применение препарата после еды.

Систематический обзор, в который было включено более 20 клинических исследований с участием более 1000 детей, также показал безопасность ацетилцистеина у детей старше 2 лет. Высокая клиническая безопасность препарата была подтверждена на основании результатов анализа крови, функции печени, почек и легких, рентгенологических исследований. Хорошая переносимость препарата при пероральном его приеме была показана в большинстве исследований, при этом не отмечено случаев возникновения бронхоспазма или «заблачивания» легких [12].

НУЖНО ЛИ СОВМЕСТНО С АЦЕТИЛЦИСТЕИНОМ ПРИНИМАТЬ ДРУГИЕ МУКОЛИТИКИ ДЛЯ ВЫВЕДЕНИЯ МОКРОТЫ, КОТОРУЮ ОН РАЗЖИЖАЕТ?

Неферментные муколитики имеют в своей основе 3 различные химические формулы (N-ацетилцистеин, амброксола гидрохлорид и карбоцистеин), а значит, и 3 различных механизма действия, однако, одинаково направленных на разжижение и эвакуацию мокроты. Так, к примеру, амброксол, стимулируя работу ресничек мерцательного эпителия, восстанавливает мукоцилиарный транспорт. Карбоцистеин способствует синтезу нормальной физиологичной слизи, которая начинает хорошо эвакуироваться из дыхательных путей.

Ацетилцистеин не только делает секрет разжиженным и легким для эвакуации, но и, увеличивая количество золя, восстанавливает работу мерцательного эпителия. Он способен самостоятельно выводить слизь из дыхательных путей, поэтому нет необходимости усиливать муколитический эффект дополнительным приемом амброксола или карбоцистеина. Наоборот, такое усиление муколитической терапии может вызвать чрезмерное разжижение мокроты и увеличение ее объема, что затруднит эвакуацию мокроты из бронхиального дерева.

У пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно с выраженным мукостазом (как при муковисцидозе), сочетание ацетилцистеина и разных муколитиков возможно и довольно часто применяется [10], но в рутинной практике у детей с ОРВИ и острыми бронхитами оно нецелесообразно.

ОБЛАДАЕТ ЛИ АЦЕТИЛЦИСТЕИН КАКИМИ-ЛИБО ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМИ ЭФФЕКТАМИ, ПОМИМО МУКОЛИТИЧЕСКОГО?

Активная молекула ацетилцистеина обуславливает ряд важных клинических эффектов, свойственных прямым муколитикам.

Муколитический эффект. Ацетилцистеин уменьшает вязкость слизи за счет прямого муколитического действия, обусловленного способностью разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, поэтому его эффект наступает быстро. Кроме того, ацетилцистеин стимулирует синтез секрета бокаловидными клетками и тормозит полимеризацию мукопротеидов, что также способствует уменьшению вязкости мокроты [20].

Антиоксидантное действие. Уже 30 лет широко используются антиоксидантные свойства ацетилцистеина. Они обусловлены как прямым (за счет наличия свободной SH-группы), так и непрямым (за счет того, что

он является предшественником глутатиона) механизмом действия [2]. Антиоксидантное действие ацетилцистеина способствует улучшению защиты клеток от повреждающего действия свободных радикалов и уменьшению интенсивности воспалительной реакции.

«Антимикробное» действие. Ацетилцистеин оказывает влияние на бактериальные биопленки, поскольку благодаря снижению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта он уменьшает способность бактерий к адгезии и колонизации на слизистой оболочке дыхательных путей. Это еще один важный аргумент в пользу назначения ацетилцистеина в начале заболевания в качестве стартовой муколитической терапии. Кроме того, благодаря этому свойству ацетилцистеин способствует повышению эффективности антибактериальной терапии при инфекционно-воспалительных болезнях органов дыхания в случае необходимости назначения антибиотиков [21–23].

Эффект детоксикации. Ацетилцистеин является единственным антидотом при отравлении парацетамолом [2].

Иммуностимулирующее действие. Ацетилцистеин обладает иммуномодулирующим свойством, так же как молекула амброксола [24, 25]. В частности, у больных ВИЧ-инфекцией он блокирует экспрессию NF-κB и стимулирует образование колоний Т клеток.

ВОЗМОЖНО ЛИ ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И АНТИБИОТИКОВ?

В некоторых клинических ситуациях приходится назначать антибиотики и муколитики одновременно. В этом плане для ацетилцистеина не существует противопоказаний. Действительно, взаимодействие антибиотиков для перорального применения с тиаоловой группой ацетилцистеина возможно. Если непосредственно смешивать эти средства, то инактивацию антибиотиков можно наблюдать только при исследовании *in vitro*.

Чтобы избежать снижения антибактериальной активности, необходимо соблюдать режим приема: антибиотики и ацетилцистеин следует разносить по времени приема с интервалом 2 ч. При этом ацетилцистеин усиливает действие антибиотика, т.к. мокрота быстро разжижается и эвакуируется, и антибиотик проникает в организм — слизистую оболочку бронхиального дерева.

Показано, что SH-группа молекулы ацетилцистеина способна не только разрушать биопленки бактерий, но и предотвращать их образование. В этом отношении данная молекула более активна, чем молекулы амброксола или карбоцистеина. Так, уменьшение интенсивности синтеза матрикса биопленок золотистого стафилококка у ацетилцистеина составляет 72%, тогда как у амброксола — 20% [21, 22]. Положительный эффект от совместного назначения ацетилцистеина и антибиотиков был подтвержден клинически: комбинация препаратов приводила к достоверному уменьшению длительности заболевания инфекциями дыхательных путей у детей на 3-и сут [23].

СОВМЕСТИМ ЛИ АЦЕТИЛЦИСТЕИН С ЖАРОПОНИЖАЮЩИМИ СРЕДСТВАМИ?

Сочетание ацетилцистеина и жаропонижающих средств, например парацетамола и ибупрофена, не противопоказано. Более того, обладая сильным антиоксидантным действием, ацетилцистеин в моменты высокой температуры при респираторной инфекции снижает интоксикацию и уменьшает оксидативный стресс.

Этот вопрос врачей связан с тем, что ацетилцистеин при передозировке парацетамолом действует как

специфический антидот. Однако здесь важно отметить, что речь идет именно о передозировке, и в таких случаях его вводят парентерально, в дозах, значительно превышающих обычные терапевтические. Дело в том, что в норме при приеме терапевтических доз парацетамола его метаболит ацетил-бензохинонимин обезвреживается глутатионом и не оказывает токсического эффекта. При недостатке глутатиона или в случае передозировки парацетамола накопление метаболитов происходит быстрее, чем восстановление запасов глутатиона, что может блокировать ферментные системы клеток печени и вызывать их некроз [2]. Ацетилцистеин, легко проникая внутрь клетки, метаболизируется до L-цистеина и далее до глутатиона. Таким образом, ацетилцистеин опосредованно влияет на детоксикацию метаболитов парацетамола, способствуя повышению интенсивности синтеза внутриклеточного глутатиона и предупреждая истощение его запасов.

ЧЕМ ОБУСЛОВЛЕНО ПРИМЕНЕНИЕ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ПРИ СИНУСИТАХ?

Верхние и нижние дыхательные пути объединяет наличие общего эпителия, который имеет одинаковое строение на всем своем протяжении — от полости носа до альвеол. Сходные механизмы воспаления слизистой

оболочки верхних и нижних дыхательных путей при развитии инфекции приводят к продукции вязкого трудноотделяемого секрета в пазухах носа, что требует срочного назначения муколитиков [26]. При ОРВИ вязкость, адгезия и эластичность слизи, выстилающей околоносовые пазухи, резко изменяются, слизь становится более густой. Снижение вязкости слизи с помощью муколитиков позволяет восстановить нарушенную функцию ресничек и реактивировать мукоцилиарное очищение. После применения муколитика через 30–45 мин необходимо тщательно эвакуировать слизь из носа (хорошо промыть нос с помощью назального душа и высморкаться).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ацетилцистеин, являясь прямым муколитиком, обладает значительной клинической эффективностью и имеет высокий уровень безопасности у детей в возрасте старше 2 лет. Наличие в составе молекулы препараты SH-группы обеспечивает несколько терапевтических эффектов: мощный муколитический, антиоксидантный, противовоспалительный и др. Для быстрого выздоровления, купирования мукостаза и кашля ацетилцистеин целесообразно назначать в первые сутки заболевания. Соблюдение правильного режима эвакуации мокроты дополняет клиническую эффективность препарата.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

О. И. Симонова — получение гонорара за выступление в качестве спикера от фармацевтической компании ЗАО «Сандоз».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Симонова О.И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (4): 136–141.
2. Зайцева О.В. Особенности терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 10 (1): 68–74.
3. Деньгин В.В. Перспективные направления клинического применения N-ацетилцистеина. *Фарматека*. 2008; 4: 48–52.
4. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *ПМЖ*. 2009; 19: 1217–1222.
5. Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2003; 1: 41–47.
6. Мукоактивная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: Атмосфера. 2006. 127 с.
7. Симонова О.И. Муколитики для детей: сложные вопросы, важные ответы. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (1): 26–32.
8. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации. 4-е изд., перераб. и доп. Под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. М.: МГНЦ. 2011. 124 с.
9. Behr J., Maier K., Degenkolb B., Krombach F., Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1897–1901.
10. Сорока Н.Д. Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7 (4): 111–114.
11. Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках. *Consilium medicum*. 2008; 10 (3): 124–128.
12. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C.M., Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2013; Issue 5: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
13. Локшина Э.Э., Зайцева С.В., Зайцева О.В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Вопросы практической педиатрии*. 2011; 6 (1): 67–72.
14. Беседина М.В. Ацетилцистеин — новый «старый знакомый». *Практика педиатра*. 2007; 5: 64–66.
15. Симонова О.И. Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей. *Врач*. 2010; 2: 56–61.
16. Demedts M., Behr J., Buhl R., Costabel U., Dekhuijzen R., Jansen H., MacNee W., Thomeer M., Wallaert B., Laurent F. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
17. Hodson M.E., Mearns M.B., Batten J.C. Meconium ileus equivalent in adults with cystitis fibrosis of pancreas. A report of six cases. *Brit. Med. J.* 1976; 2: 790–791.
18. Chodosh S. Safety of acetylcysteine. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (Suppl. 111): 169.
19. Marini U., Visconti G., Spotti D., Geniram A. Controlled endoscopic study on gastroduodenal safety of acetylcysteine after oral administration. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 61 (Suppl. 111): 147–150.
20. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Муколитики прямого действия: комплексное влияние на инфекционный процесс. *ЛОП-практика*. 2011; 2: 1–5.
21. Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A. Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms. *GIMMOC*. 2004; 8: 1–12.
22. Davis S.S., Deverell L.C. Rheological factors in mucociliary clearance: the assessment of mucotropic agents using in vitro model. *Mod. Prob. Paediatric*. 1977; 19: 207–232.
23. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin. Pediatr.* 1972; 54: 30–51.
24. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013; 1830: 4117–4129.
25. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties. *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2002; 12 (69): 248–252.
26. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: Методические рекомендации. Сост. С.В. Рязанцев. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. 2013. 40 с.