М. М. Кочуєва, І. І. Грек АЦЕТИЛЦИСТЕЇН: ГАРМОНІЯ МУКОЛІТИЧНИХ ТА ПЛЕЙОТРОПНИХ ЕФЕКТІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти

АЦЕТИЛЦИСТЕИН: ГАРМОНІЯ МУКОЛІТИЧЕСКИХ И ПЛЕЙОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ

М. Н. Кочуева, И. И. Грек

Резюме

В статье представлены сведения о фармакокинетике и фармакодинамике ацетилцистеина, препараты которого широко используются как в терапевтической, так и в педиатрической практике. Среди них центральное место занимает АЦЦ®.

Активная молекула в составе АЦЦ® обеспечивает быстрое действие и достижения прямого муколитического эффекта. Размер молекулы АЦЦ® Sandoz (одна из самых маленьких, используемых в медицине) способствует эффективному проникновению препарата через биомембраны и барьеры, способствует разрушению биопленок и обеспечивает эффект синергии при совместном назначении с антибиотиками, способствуя проникновению последних к очагу воспаления.

Препарат может использоваться с первого дня заболевания ОРВИ и эффективно действует на все виды мокроты (слизистая, гнойная, смешанная). АЦЦ® — антидот, инактивирующий нейтрофильный протеолиз и токсины погибших клеток и повышающий уровень антипротеаз. Препарат обеспечивает более благоприятное течение многих воспалительных заболеваний респираторного тракта. Достоинством препарата является 9 форм выпуска, что позволяет обеспечить индивидуальный подход к терапии для каждого пациента.

Ключевые слова: ацетилцистеин, острый бронхит, пневмония, ХОЗЛ.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 4, С. 30–34.

Кочуева Марина Николаевна

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Зав. кафедры фтизиатрии, пульмонологии и семейной медицины

Доктор медицинских наук, профессор

61176, м. Харьков, вул. Амосова, 58.

ACETYLCYSTEINE: A HARMONY OF MUCOLYTIC AND PLEIOTROPIC EFFECTS

M. N. Kochuyeva, I. I. Grek

Abstract

The review presents the data about pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylcysteine, which is widely used in general and pediatric practice. Among other products ACC holds the central place.

The active ingredient of ACC causes fast effect and possesses direct mucolytic action. The size of molecule, used in ACC Sandoz (one of the smallest molecules in current pharmacology) promotes fast penetration through the membranes and barriers, accelerates the biofilm destruction, providing synergic effect with antibiotics, helping them to reach the site of inflammation.

The drug may be used from the first day of acute respiratory viral infection effectively facilitating discharge of any type of sputum (mucous, purulent or mixed). ACC is an antidote, inactivating neutrophilic proteolysis and dead cell toxins, as well as it increases the level of anti-proteases. The drug improves the course of many inflammatory respiratory diseases. Among the advantages of the drug is a variety of its forms, which makes tailored approach to the patient's needs possible.

Key words: acetylcysteine, acute bronchitis, pneumonia, COPD.

Ukr. Pulmonol. J.. 2019;4:30–34.

Marina N. Kochuyeva

Kharkiv medical academy for advanced postgraduate training

Head of chair of phthisiology, pulmonology and general practice

Doctor of medical sciences, professor

61176, Kharkiv, 58, Amosov str.

Інфекційно-запальні захворювання респіраторної системи практично завжди супроводжуються кашлем (сухим або вологим, малопродуктивним або нав'язливим) з появою рясного, мізерного або в'язкого мокротиння. У більшості випадків етіологічним чинником, що викликає запальний процес у бронхіальному дереві, є інфекційні агенти (віруси і бактерії). У таких хворих спостерігається гіперсекреція в'язкого слизу, порушується мукоциліарний транспорт, розвивається набряк слизової оболонки респіраторного тракту з гіперреактивністю бронхів.

Бактеріальні агенти можуть існувати у вигляді окремих (планктонних) незалежних клітин або організовуватися в агрегати, що зветься біоплівками. Біоплівка є структурованою сукупністю бактеріальних клітин, укладених в самопродукуючу полімерну матрицю. Припускається, що гострим інфекціям сприяють планктонні бактерії, які зазвичай добре лікуються антибіотиками, хоча успішне лікування залежить від точної та швидкої діагностики і адекватного підбору антибіотика.

Однак в тих випадках, коли бактерії досягають успіху в формуванні біоплівки в організмі людини, інфекція часто стає стійка до стандартних режимів лікування і тому набуває хронічного стану. Дослідження показали, що біоплівки супроводжують більшість хронічних інфекційних процесів [1, 2, 4] і викликають рецидиви симптомів. Особливостями хронічних інфекцій на основі біоплівок є підвищена стійкість до імунної відповіді і знижена сприйнятливість до протимікробних препаратів [2, 3, 4]. Доведено, що при інфекціях дихальних шляхів утворення біоплівок є причиною як гострих, так і хронічних процесів і є серйозною проблемою в клінічній практиці [1, 2, 4]. Відзначається, що системні антибіотики не є одночасно ефективними в знищенні біоплівок, що сприяє наростанню інтересу до неантибактеріальної допоміжної терапії.

Кашель — один з найбільш поширених симптомів, з яким пацієнти звертаються по медичну допомогу до лікарів первинної ланки та пульмонологів. Кашель є важливим захисним рефлексом, який покращує виведення секрету і чужорідних часток з дихальних шляхів і захищає нижні дихальні шляхи від аспірації сторонніх речовин. Крім того, що кашель є механізмом захисту, він також виступає в

ролі поширеного симптому при багатьох захворюваннях респіраторного тракту і не тільки. Розпізнати причину кашлю не завжди легко. Там, де це можливо, лікар повинен уникати суто симптоматичного лікування. З іншого боку, емпіричне лікування кашлю особливо необхідно, коли має місце погіршення якості життя пацієнта [6,7]. Потенційною перевагою ранньої терапії кашлю є запобігання формування «порочного циклу кашлю», що призводить до його хронізації [5, 7]. Лікаря завжди слід підтримувати високий рівень настороженості щодо кашлю, особливо коли він зберігається тривалий час.

Кашель має поліетіологічне походження. **Гострий кашель**, як правило, обумовлений гострими вірусними інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів, спостерігається при пневмоніях, загостреннях БА, ХОЗЛ; підгострий («постінфекційний») — найчастіше обумовлений гіперреактивністю бронхів внаслідок перенесеної вірусної або бактеріальної (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*) інфекції. **Тривалий продуктивний кашель** може спостерігатися при бронхоектатичній хворобі, новоутвореннях в дихальних шляхах і легенях, абсцесі легені, туберкульозі [8, 9].

Терапія кашлю першочергово повинна бути етіотропною, тобто спрямованою на усунення причини кашлю. З метою ліквідації / зменшення кашлю використовують засоби, що дозволяють управляти кашлем через зміну кількості і властивостей бронхіального секрету — **мукоактивні препарати**. Рациональна мукоактивна терапія передбачає призначення препаратів, необхідних в конкретній клінічній ситуації з урахуванням їх прогнозованого клінічного ефекту і безпеки для пацієнта. Найчастішою причиною звернення по медичну допомогу хворих з гострим кашлем є ГРВІ (риніт, фарингіт, синусит). Застосування муколітиків у них найчастіше виправдано при наявності скарг на продуктивний кашель. Пацієнти з гострим бронхітом, симптомами якого є продуктивний кашель, задишка, свистяче дихання, підвищення температури тіла, загальне нездужання і сухі хрипи, які вислуховуються під час аускультативної легень, також потребують мукоактивної терапії. У разі поєднання продуктивного кашлю з бронхообструктивним синдромом (наприклад, при ХОЗЛ) поряд з бронхолітичною терапією необхідно застосування муколітичних препаратів. Надзвичайно важлива муколітична терапія у хворих на пневмонію. Антибактеріальна терапія значно підвищує в'язкість мокротиння в результаті звільнення ДНК під час лізису мікробних тіл і лейкоцитів, тому на тлі антибіотикотерапії необхідно покращувати реологічні властивості мокротиння і полегшувати її відходження, тобто призначати муколітики прямої дії. Адекватне виділення мокротиння сприяє швидшому розрешенню захворювання. У пацієнтів із ХОЗЛ при наявності постійного продуктивного кашлю існують передумови до тривалого прийому мукоактивних препаратів, що надають антиоксидантний ефект (ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердоцистеїн). Хворим на бронхіальну астму, як правило, мукоактивна терапія не потрібна — продуктивний кашель регресує при посиленні базисної проти-запальної терапії, муколітичну терапію доцільно додавати в разі приєднання бактеріальної інфекції [10].

Муколітична дія тіолмістких препаратів, зокрема **ацетилцистеїну (АЦЦ®)**, реалізується безпосередньо у просвіті бронхів і ґрунтується на наявності в його молекулі **сульфгідрильних (SH-) груп, які розривають дисульфідні зв'язки мукополісахаридів мокротиння, роблячи його менш в'язким.** Крім цього, ацетилцистеїн надає **пряму (за рахунок сульфгідрильних груп) і непрямую (за рахунок активації синтезу глутатіону) антиоксидантну дію.** Дія препарату базується на розщепленні комплексу мукопротеїнів або нуклеїнових кислот, що зменшує в'язкість мокротиння (прямий вплив на реологію мокротиння) і полегшує її відходження [10]. Також препарати ацетилцистеїну **запобігають адгезії мікроорганізмів і сприяють руйнуванню структури їх біоплівки, посилюючи активність антибіотиків.** **Ацетилцистеїн входить до переліку «essential medicines»** (життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ — оптимальне співвідношення ефективності, безпеки та ціни) [11]. Розглянемо кілька прикладів застосування АЦЦ® відносно різної бронхолегеневої патології з лікарської практики.

ГРВІ (Гострий бронхіт)

Пацієнт К., 25 років, звернувся зі скаргами на кашель з жовто-зеленим мокротинням, яке погано відхаркується. Захворів гостро 7 днів тому, коли підвищилась t° тіла до 38° С, з'явився головний біль, першіння в горлі. Лікувався самостійно парацетамолом і спреєм для горла. Через 3 дні температура нормалізувалася, симптоми інтоксикації зменшилися, але кашель посилювався. Не курить. Хворіє рідко (вперше за останні 2 роки). Анамнез щодо БА не обтяжений. Скарг з боку шлунково-кишкового тракту немає. При фізикальному обстеженні: шкірні покриви нормального забарвлення, периферичні ЛВ — без особливостей. Відзначається гіперемія задньої стінки глотки і піднебінних дужок. Перкуторно — ясний легене-вий звук. Аускультативно — дихання везикулярне, хрипів немає. ЧДР — 18 за хв. ЧСС — 70 за хв. АТ 120/75 мм рт. ст. З боку серцево-судинної системи — без особливостей. Ro ОГК 4 місяці тому — норма. Клінічний аналіз крові — норма. Клінічний аналіз мокротиння: характер — густа, слизисто-гнійна; лейкоцити — 10–15 в п/з.

На підставі клінічної картини і даних інструментально-лабораторних досліджень встановлено діагноз: **Гострий бронхіт, ДН 0.** Призначено лікування: пити багато рідини (≈ 3 л/добу), АЦЦ® (Sandoz) 200 — 1 таб. 3 р/добу — 5 днів. При повторному огляді через 5 днів — скарг немає.

Зважаючи на відсутність показань до застосування антибактеріальної терапії і наявності у пацієнта кашлю з мокротинням, яке погано відхаркується, найбільш доцільно застосування препарату **з вираженим прямим муколітичним ефектом — АЦЦ® (ацетилцистеїну).** Крім основного муколітичного ефекту АЦЦ® збільшує **синтез глутатіону, який бере участь в процесах детоксикації і знижує кількість вільних радикалів і реактивних метаболітів кисню, відповідальних за розвиток гострого і хронічного запалення, що доведено в ряді рандомізованих клінічних досліджень** [12–17]. Даному пацієнту найбільш раціонально було б приймати **АЦЦ® з першого дня кашлю для розрі-**

дження в'язкого секрету, полегшення його відходження, зниження адгезії бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів і запобігання формування бактеріальних біоплівки [4, 18-20], завдяки чому тривалість хвороби можна було скоротити з 12 до 5 днів.

Пневмонія

Пацієнт М., 43 роки, скаржиться на кашель з невеликою кількістю мокротиння, озноб, задишку, загальну слабкість. Хворіє 10 днів. Лікувався з приводу гострого бронхіту без істотного поліпшення. Задишка наростала, t° тіла підвищувалася до $38,5^{\circ}$ С. Фізикально: загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви бліді, вологі. ЧДР — 23 за хв. Перкуторно — притуплення звуку від 6-го міжребір'я до 8-го. У цій же області аускультативно: дихання ослаблене, вислуховуються вологі різнокаліберні хрипи. Тони серця ясні, ритмічні, ЧСС — 90 за хв., АТ 110/70 мм. рт. ст.

На Ro-грамі ОГК: вогнищева інфільтрація нижньої долі правої легені. Корінь справа розширений, синуси вільні. У клінічному аналізі крові: Hb — 130 г/л, ШОЕ — 29 мм/год. Аналіз мокротиння: гнійний характер, лейкоцити 20-30 в п/з.

Діагноз: негоспітальна правобічна нижньочасткова пневмонія, ДН І. Пацієнту призначено лікування: амоксицилін клавуланат (у диспергуючих таблетках по 875/125 мг) 1 таб. 2 р/добу. — 10 днів, АЦЦ® (Sandoz) 200 мг по 1 таб. 3 р/добу. — 7 днів. Повторний візит за 3 дні — симптоми зменшилися, кашель став продуктивним з відходженням жовтого мокротиння, t° тіла $36,8^{\circ}$ С. Через 10 днів — скарг немає, на контрольній Ro-грамі ОГК — норма.

Пацієнту до антибактеріальної терапії був доданий АЦЦ® через його унікальну підвищену здатність знижувати утворення біоплівки бактерій і грибів, а також руйнувати зрілі біоплівки, що вигідно відрізняє АЦЦ® від інших муколітиків. Завдяки тому, що ацетилцистеїн — одна з найбільш дрібних молекул, використовуваних в медицині, препарат добре проникає через біомембрани і бар'єри і порушує функціонування адгезивних протеїнів бактерій [21-22]. У дослідженнях показано, що АЦЦ® здатний пригнічувати ріст *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* та інших бактерій. При цьому ацетилцистеїн більш активний щодо біоплівки, ніж інші муколітичні засоби. Так, **наприклад, активність щодо зменшення життєздатності *S. aureus* у ацетилцистеїну в 6-7 разів вища, ніж у амброксола і бромгексину.** Експериментально доведено, що поєднане призначення ацетилцистеїну і антибіотиків ципрофлоксацину, рифампіцину, карбеніциліну, гентаміцину і деяких інших збільшує їх антибактеріальні властивості [4, 23-24]. Застосування АЦЦ® спільно з антибіотиками достовірно зменшує тривалість захворювання на 3 дні [25].

ХОЗЛ

Пацієнт Р., 66 років, звернувся зі скаргами на задишку при незначному фізичному навантаженні (ходьба на

відстань 150 м), малопродуктивний кашель з зелено-жовтим мокротинням. Дані анамнезу: пацієнт спостерігався за місцем проживання з хронічним бронхітом. Колишній курець, стаж куріння 45 пачок-років, не курить протягом 2 років. Задишка з'явилася близько 5 років тому, поступово прогресувала. Кашель з мокротинням турбує протягом останніх 3 років. Загострення бронхіту виникали з частотою 0-2 рази на рік. Фізикальне обстеження: загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкірні покриви і слизові звичайного кольору. Емфізематозна грудна клітка. Зниженого харчування, індекс маси тіла $18,2 \text{ кг/м}^2$. У легенях на тлі ослабленого дихання вислуховуються сухі розсіяні хрипи. Частота дихальних рухів 22 за хв. Показник пульсоксиметрії (SpO_2), 96%. Тони серця приглушені, ритм правильний. Язик вологий, чистий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка біля краю реберної дуги.

Результати опитувальників: mMRC — 3 бали, CAT — 25 балів. Результати лабораторних та інструментальних обстежень: загальні аналізи крові (лейкоцити 12×10^9), сечі і біохімічний аналіз крові без патології. Загальний аналіз мокротиння: характер — гнійний, в'язке; лейкоцити на все поле зору, мікобактерії туберкульозу не виявлені. ФЗД: ФЖЕЛ — 70%, ОФВ₁ — 40%, ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,47, Приріст ОФВ₁ після інгаляції сальбутамолу 400 мкг — 7%. Електрокардіограма: синусова тахікардія, 88 за хв. Вертикальне положення електричної осі серця. Ознаки перевантаження правих відділів серця. Поодинокі шлуночкові екстрасистолі. Порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса. Комп'ютерна томографія органів грудної клітки: множинні централобулярні ділянки зниженої щільності легень (ознаки централобулярної емфіземи), потовщення стінок сегментарних і субсегментарних бронхів, двосторонні циліндричні бронхоектази.

Встановлено діагноз ХОЗЛ, 3 ступень тяжкості, група D, 2 загострення за останній рік. ДН ІІ. Базисна терапія: комбінація антихолінергічного препарату тривалої дії (тіотропію бромід 2,5 мкг) і бета-2-агоніста тривалої дії (олодатерола 2,5 мкг) в дозованому порошковому інгаляторі в дозі 2 вдиху вранці один раз на добу, інгаляційний кортикостероїд будесонід 200 мкг по одному вдиху 2 рази на добу. Терапія загострення: іпратропію бромід з фенотеролом 20 крапель (25/50) мкг через небулайзер 3 рази в день, амоксицилін клавуланат (у диспергуючих таблетках по 875/125 мг) 1 таб. 2 р/добу. — 10 днів, АЦЦ® 200 мг 3 рази на добу.

У хворих на ХОЗЛ і хронічним бронхітом пероральний прийом АЦЦ® широко використовується як муколітичний засіб, оскільки він швидко абсорбується з шлунково-кишкового тракту і **швидко перетворюється в активну форму в легеневій тканині та бронхіальному секреті, а також добре переноситься пацієнтами за винятком рідкісних побічних ефектів з боку шлунково-шлункового тракту.** Під впливом препарату відзначається прискорення мукоциліарного кліренсу. АЦЦ® збільшує синтез глутатіону, який є важливим фактором хімічної детоксикації. АЦЦ® має виражені антиоксидантні і пневмопротекторні властивості, що забезпечує захист органів дихання від токсич-

АЦЦ® з 1-го дня кашлю!³

НЕ ДАЙ МАЛЕНЬКОМУ КАШЛИКУ ВИРОСТИ

- ✓ АЦЦ® - пряма дія на всі види мокротиння¹
- ✓ АЦЦ® зменшує адгезію бактеріальних збудників до слизових оболонок дихальних шляхів та руйнує бактеріальні біоплівки, підвищуючи ефективність дії антибіотиків²
- ✓ АЦЦ® Високий профіль безпеки⁴
- ✓ АЦЦ® Широка лінійка форм випуску

Статус переможця сумарно отримали таблетки шипучі АЦЦ® 100 та АЦЦ® 200, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Гарячий напій, АЦЦ® розчин оральний, АЦЦ® 200 порошок, у номінації "Препарат року" Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України "Панацея 2016", "Панацея 2017" та "Панацея 2018" у групі R05CB. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ®, <http://www.drft.com.ua/>. 2. А. В. Голуб. Бактеріальні біоплівки - нова ціль терапії? Болізни і збудники. Клінічна мікробіологія і антимікробна хіміотерапія. - 2012, Том 14, №1, с. 23-29. Dincola S, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014; 3. З першого дня кашлю, що пов'язаний з лікуванням гострих та хронічних захворювань бронхо-легеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. 4. Chalumeau M., Duijvestijn YCM., Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper [and lower respiratory tract infections in pediatric patients without broncho-pulmonary disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. *Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ® ЛОНГ, таблетки шипучі 600 мг, Р.П. UA/6568/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г), 4-90-АЦЦ-ОТС-0918.

SANDOZ A Novartis Division

ного впливу несприятливих факторів навколишнього середовища, зокрема тютюнового диму [26, 27]. Наявність гнійної мокроти не впливає на ефективність лікування ацетилцистеїном, адже він діє на всі види мокротиння. Перші припущення про те, що ацетилцистеїн знижує частоту загострень ХОЗЛ, були висловлені близько 30 років тому [28,29]. На сьогодні в рекомендаціях GOLD 2019 зазначено, що регулярне застосування муколітиків, таких як ацетилцистеїн, може зменшити частоту загострень і помірно поліпшити стан здоров'я [30], аналогічні твердження містять і вітчизняні протоколи з лікування ХОЗЛ [31].

Препарати ацетилцистеїну широко використовуються як в терапевтичній, так і в педіатричній практиці. Серед них центральне місце займає АЦЦ®. Активна молекула в його складі забезпечує швидку дію та досягнення прямого муколітичного ефекту. Розмір

молекули АЦЦ® Sandoz (одна з найменших, використовуваних в медицині) сприяє ефективному проникненню препарату через біомембрани і бар'єри, сприяє руйнуванню біоплівок і забезпечує ефект синергії при спільному призначенні з антибіотиками, сприяючи проникненню останніх до вогнища запалення. Препарат може використовуватися з першого дня захворювання на ГРВІ та ефективно діє на всі види мокротиння (слизове, гнійне, змішане). АЦЦ® — антидот, інактивуючий нейтрофільний протеоліз і токсини загиблих клітин і підвищуючий рівень антипротеаз. Препарат забезпечує більш сприятливий перебіг багатьох запальних захворювань респіраторного тракту. Перевагою препарату є 9 форм випуску, що дає можливість забезпечити індивідуальний підхід до терапії для кожного пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS 2013;121(136):1-54.
2. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2014;78(3):510-543.
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents, Nat. Rev. Drug Discov. 2003;2(2):114-122.
4. Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. Respiratory Medicine. 2016;117:190-197.
5. Chung KF. Effective antitussives for the cough patient: an unmet need. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20:438-445.
6. Woo T. Pharmacology of cough and cold medicines. J. Pediatr. Health Care. 2008;22:73-79.
7. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, et al. Cough management: a practical approach. Cough. 2011;7(1):7. doi:10.1186/1745-9974-7-7

REFERENCES

1. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS 2013;121(136):1-54.
2. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2014;78(3):510-543.
3. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents, Nat. Rev. Drug Discov. 2003;2(2):114-122.
4. Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. Respiratory Medicine. 2016;117:190-197.
5. Chung KF. Effective antitussives for the cough patient: an unmet need. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20:438-445.
6. Woo T. Pharmacology of cough and cold medicines. J. Pediatr. Health Care. 2008;22:73-79.
7. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, et al. Cough management: a practical approach. Cough. 2011;7(1):7. doi:10.1186/1745-9974-7-7

8. Терещенко ЮА, Терещенко СЮ. Хронический кашель: обзор современных лечебнодиагностических алгоритмов. Пульмонология и аллергология. 2005;(3):21–26.
9. Frumkin K. Pertussis and Persistent Cough: Practical, Clinical and Epidemiologic Issues. J Emerg Med. 2012;12:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287746>
10. Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. Терапевтический архив. 2014;86(12):85–91.
11. World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/273826>.
12. Aruoma OL, Halliwell B, Hoey BM, et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid. Free Radic. Biol. Med. 1989;6(6):593–597.
13. De Flora S, Cesarone CF, Balansy RM, et al. N-acetylcysteine. The experimental background. J. Cell. Biochem. 1995;22:33–41.
14. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. Alt. Med. Review. 1998;24(2):114–127.
15. Kostyukevich OI. The patient with acute bronchitis. Therapist's thinking. RMJ. 2016;(16):1088–1093.
16. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin. Ther. 2000;22:209–221.
17. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD003124. doi:1002/14651858.CD003124.pub4.
18. Симонова ОИ. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(3):100–108.
19. Frye RE, Berk M, Conrad C. Application of N-Acetylcysteine in Pulmonary Disorders. The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine. AdiS, Springer Nature Switzerland AG. 2018;255–276. doi:10.1007/978-981-10-5311-5_15
20. Дронов ИА, Генне НА, Фролкова ЕВ. Антибактериальные свойства ацетилцистеина: пришло время воспользоваться? Доктор.Ру. 2018;5(149):9–13.
21. Millea PJ. N Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. American Family Physician. 2009;80(3):265–269.
22. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects. 2013;1830(8):4117–4129. doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.016
23. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. 2014. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 18:2942–2948.
24. Ушкалова Е. N-ацетилцистеин в лечении инфекций, связанных с образованием биопленок. Врач. 2013;(11):33–36.
25. Bellomo G, Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination "thiamphenicol - acetylcysteine" in oral administration in respiratory infections in pediatrics. Clinical Pediatrics. 1972;54:30–51.
26. Santus P, Corsico A, Solidoro P, et al. Oxidative Stress and Respiratory System: Pharmacological and Clinical Reappraisal of N-Acetylcysteine. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(6):705–717. doi:10.3109/15412555.2014.898040
27. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. European Respiratory Review. 2015;24(137):451–461. doi:10.1183/16000617.00002215
28. Boman G, Bäcker U, Larsson S, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur. J. Respir. Dis. 1983;64(6):405–415.
29. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976;9(5–6):393–396.
30. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. Eur. Respir. J. 2019;53:1900164.
31. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555, "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень»".
8. Tereshchenko YuA, Tereshchenko SYu. *Khronicheskii kashel: obzor sovremennykh lechebnodiagnosticheskikh algoritmov* (Chronic cough: a review of modern treatment and diagnostic algorithms). *Pulmonologiya i allergologiya*. 2005;(3):21–26.
9. Frumkin K. Pertussis and Persistent Cough: Practical, Clinical and Epidemiologic Issues. J Emerg Med. 2012;12:10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23287746>
10. Zaytsev AA, Okovityy SV. *Kashel: differentsialnyy diaгноз i ratsionalnaya farmakoterapiya* (Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy). *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(12):85–91.
11. World Health Organization. WHO model list of essential medicines, 20th list (March 2017, amended August 2017). World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/273826>
12. Aruoma OL, Halliwell B, Hoey BM, et al. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid. Free Radic. Biol. Med. 1989;6(6):593–597.
13. De Flora S, Cesarone CF, Balansy RM, et al. N-acetylcysteine. The experimental background. J. Cell. Biochem. 1995;22:33–41.
14. Kelly GS. Clinical applications of N-acetylcysteine. Alt. Med. Review. 1998;24(2):114–127.
15. Kostyukevich OI. The patient with acute bronchitis. Therapist's thinking. RMJ. 2016;(16):1088–1093.
16. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trial. Clin. Ther. 2000;22:209–221.
17. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD003124. doi:1002/14651858.CD003124.pub4.
18. Simonova OI. *Detskii kashel: osobennosti patogeneza i terapii* (Children's cough: features of pathogenesis and therapy). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2012;11(3):100–108.
19. Frye RE, Berk M, Conrad C. Application of N-Acetylcysteine in Pulmonary Disorders. The Therapeutic Use of N-Acetylcysteine (NAC) in Medicine. AdiS, Springer Nature Switzerland AG. 2018;255–276. doi:10.1007/978-981-10-5311-5_15
20. Dronov IA, Geppe NA, Frolova YeV. *Antibakterialnyye svoystva atsetiltseina: prishlo vremya vospolzovatsya* (Antibacterial properties of acetylcysteine: is it time to take advantage)? *Doktor.Ru*. 2018;5(149):9–13.
21. Millea PJ. N Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. American Family Physician. 2009;80(3):265–269.
22. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. 2013;1830(8):4117–4129. doi:10.1016/j.bbagen.2013.04.016
23. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18:2942–2948.
24. Ushkalova Ye. *N-atsetiltseina v lechenii infektsiy, svyazannykh s obrazovaniyem bioplenok* (N-acetylcysteine in the treatment of infections associated with the formation of biomembrans). *Vrach*. 2013;(11):33–36.
25. Bellomo G, Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination "thiamphenicol - acetylcysteine" in oral administration in respiratory infections in pediatrics. Clinical Pediatrics. 1972;54:30–51.
26. Santus P, Corsico A, Solidoro P, et al. Oxidative Stress and Respiratory System: Pharmacological and Clinical Reappraisal of N-Acetylcysteine. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014;11(6):705–717. doi:10.3109/15412555.2014.898040
27. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. European Respiratory Review. 2015;24(137):451–461. doi:10.1183/16000617.00002215
28. Boman G, Bäcker U, Larsson S, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur. J. Respir. Dis. 1983;64(6):405–415.
29. Grassi C, Morandini GC. A controlled trial of intermittent oral acetylcysteine in the long-term treatment of chronic bronchitis. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1976;9(5–6):393–396.
30. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. Eur. Respir. J. 2019;53:1900164.
31. *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya vid 27.06.2013 roku № 555, "Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoy, vtorynnoy (spetsializovanoiy), tretynnoy (vysokospetsializovanoiy) medychnoy dopomogy ta medychnoy rehabilitatsiyi «Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen»"* (Decree of the Ministry of Health No. 555 "Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized), Tertiary (Highly Specialized) Medical Assistance and Medical Rehabilitation" Chronic Obstructive Pulmonary Disease").

4-07-АЦЦ-ОТС-0619

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я