

# Роль комбинированной муколитической терапии ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ<sup>1</sup>, И.М. МЕЛЬНИКОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

## Информация об авторах:

**Мизерницкий Юрий Леонидович** – д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (916) 145-32-82; e-mail: yulmiz@mail.ru

**Мельникова Ирина Михайловна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

Актуальным направлением мукоактивной терапии в детском возрасте становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы воспаления и кашля. Одним из таковых является тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат, обладающий одновременно муколитическим и антибактериальным действием, что существенно расширяет возможности терапии при бактериальной этиологии острых и обострении хронических респираторных заболеваний, повышает эффективность лечебных мероприятий, улучшает комплаенс.

**Ключевые слова:** дети, муколитическая терапия, тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Роль комбинированной муколитической терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания у детей. *Медицинский совет.* 2019; 11: 56-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-56-59>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Role of combined mucolytic therapy IN INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN

Yuri L. MISERNITSKY<sup>1</sup>, Irina M. MELNIKOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Separate business unit Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Federal State Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 125412, Russia, Moscow, Taldomskaya Street, 2

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: 150000, Russia, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 5

## Author credentials:

**Mizernitsky Yuri Leonidovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Honored Worker of Public Health of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Pulmonary Diseases of the Separate business unit Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltischev of the Federal

State Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic Inflammatory and Allergic Diseases of the Russian Federation; tel.: +7 (916) 145-32-82; e-mail: yulmiz@mail.ru

**Melnikova Irina Mikhailovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (910) 662-48-96; e-mail: imyar@mail.ru

## ABSTRACT

The use of combined medicines simultaneously influencing various pathogenetic mechanisms of inflammation and coughing becomes an essential direction of mucoactive therapy in childhood. One of these is thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, which has both mucolytic and antibacterial effects, which significantly expands the possibilities of therapy in bacterial etiology of acute and exacerbation of chronic respiratory diseases, increases the effectiveness of therapeutic measures, improves compliance.

**Keywords:** children, expectorant and mucolytic therapy, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate

**For citing:** Misernitsky Yu.L., Melnikova I.M. Role of combined mucolytic therapy in infectious and inflammatory diseases of the respiratory system in children. *Meditinsky Sovet*. 2019; 11: 56-59. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-56-59>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**И**нфекции нижних дыхательных путей у детей по-прежнему являются актуальной проблемой, имеют серьезный прогноз особенно в возрасте до пяти лет. В последние 10 лет многочисленные исследования показали, что структура дыхательной микробиоты в раннем возрасте определяет повышенный риск частоты последующих респираторных инфекций, тяжесть их течения у детей в старшем возрасте. Более глубокое понимание сложных взаимодействий между бактериями, вирусами и макроорганизмом может предоставить новые возможности для клинической терапии и профилактики респираторных заболеваний [5, 12, 15, 20, 21, 31].

Известно, что вирусная этиология обуславливает более 95% всех заболеваний верхних дыхательных путей. На сегодня выявлено более 200 возбудителей ОРВИ у человека. Респираторные вирусные инфекции оказывают местное и генерализованное иммуносупрессивное действие. Это, с одной стороны, облегчает присоединение бактериальной инфекции в виде осложнений, а с другой – вызывает и/или утяжеляет обострение хронической патологии. Было показано, что при инфекциях дыхательных путей образование биопленок является серьезной причиной как острых, так и хронических заболеваний и представляет собой важную клиническую проблему. Сложность воздействия на биопленки при помощи системных антибиотиков вынуждает клиницистов задуматься о возможной роли других видов терапии [19].

Результатом воздействия инфекционных факторов может быть воспалительный процесс, секреция бронхиальной слизи, отек и повреждение эпителия дыхательных путей, которые способствуют обструкции бронхиального дерева, задержке воздуха, развитию ателектазов, несоответствию процессов вентиляции/перфузии [9, 12, 15, 29]. При этом замедляется мукоцилиарный клиренс, нарушается эвакуация мокроты, снижается местная иммунологическая защита респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной инфекции, затяжного ее течения. В этих ситуациях в комплекс терапевтических мероприятий при острых и обострении хронических инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей патогенетически обосновано включение муколитических и отхаркивающих препаратов [1, 12, 15]. Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход [7].

С целью улучшения дренажной функции легких используют целый ряд лечебных воздействий, включая адекватную гидратацию, ингаляционную и кинезитерапию, мукоактивные препараты, а при бронхообструктивном синдроме – также бронхолитики.

Согласно известной общеупотребимой классификации [6, 7], муколитики разделяются по своему механизму действия на две группы: прямого и непрямого действия. К муколитикам непрямого действия относят секретолитики (бромгексин, амброксол) и мукорегуляторы (карбоцистеины). Несмотря на комплексное и разнообразное воздействие, они оказывают опосредованный эффект на патологический бронхиальный секрет [2, 6, 7].

Среди муколитиков прямого действия высокой эффективностью обладают тиолики – производные цистеина со свободной тиоловой группой [1, 6, 8, 27]. К данной группе относится лекарственное средство ацетилцистеин (НАС). Первым зарегистрированным препаратом НАС был Флуимуцил, который широко известен до сих пор и считается родоначальником нового класса препаратов – муколитиков [7, 8, 17, 28]. Разрывая дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, он уменьшает вязкость слизи, способствуя ее разжижению [33]. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что НАС активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе [32]. Выраженная антиоксидантная направленность НАС (Флуимуцил) снижает активность воспалительного процесса в дыхательных путях [16], что особенно важно для пациентов, подверженных воздействию табачного дыма [4, 18]. Данные исследований *in vitro* показывают, что НАС обладает антибактериальными свойствами, способностью препятствовать образованию и разрушению биопленок [19]. В ряде клинических исследований представлены доказательства того, что НАС отдельно или в комбинации с антибиотиками может снизить риск обострений хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких, риносинусита [19].

Показанием к назначению НАС является кашель с трудноотделяемой мокротой. Применение НАС (Флуимуцил) возможно как при острых процессах, так и при обострении хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, особенно таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др. [7]. Имеются сведения и о важной роли НАС в качестве антидота при передозировке ацетоминофена (парацетамол). Доказана профилактическая направленность НАС при хронической обструктивной болезни легких, а также при гриппе, если лечение начато в предэпидемический сезон [26].

Пристального врачебного внимания требует назначение НАС детям с нервно-мышечными заболеваниями, слабостью дыхательных мышц, перинатальным повреждением ЦНС, угнетением кашлевого рефлекса. Следует с осторожностью назначать НАС пациентам с бронхооб-

структивным синдромом, бронхиальной астмой ввиду риска усиления бронхоспазма.

Актуальное направление в терапии острых и обостренных хронических инфекционно-воспалительных заболеваний верхних (тонзиллит, синусит) и нижних дыхательных путей представляет применение тиолитика в комбинации с антибиотиком. Такое сочетание может одновременно эффективно разжижать вязкий бронхиальный секрет, улучшать мукоцилиарный клиренс, подавлять бактериальное воспаление и избавлять от комплекса патологических симптомов, повышая приверженность терапии.

Среди такого рода комбинированных препаратов уже почти полвека в клинической практике применяется тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (ТГА), представляющий собой уникальное соединение, которое расщепляется в организме на муколитик N-ацетилцистеин (НАС) и антибиотик широкого спектра действия тиамфеникол (ТАФ) [14, 22, 25]. Препарат ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для ингаляций (через компрессорные и электронно-сетчатые небулайзеры) внутримышечного введения, а также для аппликаций, полостных промываний после хирургических вмешательств в области носа и сосцевидного отростка. Назначается с рождения, и даже недоношенным.

Выраженные муколитические свойства НАС облегчают проникновение антибиотика ТАФ в нижние дыхательные пути, угнетают адгезию бактерий на клетках респираторного эпителия. Это особенно важно при инфекционно-воспалительных заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

ТАФ относится к группе амфениколов, его механизм действия связан с ингибированием синтеза белка бактериальной клетки. Однако в отличие от хлорамфеникола (левомицетин) он обладает значительно меньшей миело- и гепатотоксичностью, в частности, препарат не вызывает медуллярной аплазии. Это связывают с заменой нитрогруппы ( $\text{NO}_2$ ) в молекуле хлорамфеникола на метилсульфоновую группу ( $\text{CH}_3\text{-SO}_2$ ) в молекуле ТАФ [1, 10]. Доказано, что ТАФ обладает широким спектром антибактериального действия. Он эффективен *in vitro* в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих инфекции дыхательных путей: грамположительных (*Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pyogenes* и др.) и грамотрицательных (*Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* и др.). ТАФ менее активен, чем некоторые защищенные пенициллины, по воздействию на *Streptococcus pneumoniae*, но активен в отношении многих штаммов, устойчивых к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, внутриклеточных возбудителей (*Legionella*, *Chlamidia*, *Mycoplasma*), штаммов *Staphylococcus aureus*, что позволяет использовать его в качестве антибиотика первого выбора в терапии респираторных инфекций в соответствующих ситуациях [6]. В современных условиях изменения антибиотикорезистентности основных возбудителей респираторных инфекций препарат ТАФ (Флуимуцил-антибиотик ИТ) предоставляет новые перспективы при местном при-

менении, особенно в виде ингаляционной терапии, что весьма востребовано в педиатрической практике [1].

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о высокой эффективности ТГА при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей [11, 23, 25]. Доказано, что ингаляционное введение ТГА при остром синусите у взрослых является эффективной терапией, способствующей более быстрому регрессу симптомов, сопутствующих острым заболеваниям верхних дыхательных путей (острый фарингит, ларингит). При этом быстро уменьшается гиперемия слизистой оболочки глотки и гортани, снижается интенсивность и продолжительность кашля [3]. В ходе рандомизированного клинического исследования у детей в возрасте от 1 до 12 лет с хроническим адено tonsиллитом выявлено, что аэрозольная терапия комбинации ТГА и беклометазона в течение 6 мес. (курсами по 10 дней в месяц) способствовала значительному снижению доли пациентов (на 29%), нуждающихся в тонзиллэктомии и/или аденоидэктомии, по сравнению с пациентами контрольной группы (97%) ( $p < 0,0001$ ) [24]. При сравнительной оценке эффективности терапии ОРИ верхних дыхательных путей, ЛОР-органов (средний отит, фаринготонзиллит, риносинусит) были отмечены более значимые преимущества ступенчатого подхода к введению ТГА (парентерального, затем ингаляционного) в отличие от только парентеральной антибиотикотерапии [30]. Отмечен высокий уровень безопасности исследуемого препарата, отсутствие нежелательных явлений при его применении [1, 3, 10, 14, 24].

Данные клинического исследования по оценке эффективности ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ) у детей с острым бронхитом свидетельствуют о том, что ингаляционное введение препарата при помощи струйного небулайзера способствует снижению длительности заболевания, значительно уменьшает симптомы интоксикации, частоту кашля и улучшает отхождение мокроты. При этом результаты были сопоставимы с таковыми в группе сравнения, получавшей системную антибактериальную терапию [1]. Аналогичные данные получены в открытом сравнительном исследовании детей с острыми бронхитами и синуситами в амбулаторных условиях, в котором было продемонстрировано, что ингаляционная терапия ТГА не только позволяет уменьшить длительность заболевания, но и предотвращает развитие осложнений [13]. Согласно данным Н.Д. Сорока и соавт. [14], применение ТГА в комплексной терапии инфекционных заболеваний органов дыхания в условиях детского городского пульмонологического центра г. Санкт-Петербурга позволило сократить сроки лечения и продолжительность госпитализации [14].

Таким образом, назначение при острой и хронической инфекционно-воспалительной патологии верхних и нижних дыхательных путей комбинированного препарата (тиамфеникола глицинат ацетилцистеината), входящего в комплекс препарата, обладающего муколитическим и антибактериальным действием у детей, существенно расширяет возможности муколитической терапии, повышает ее эффективность и улучшает комплаенс в педиатрической практике.



Поступила/Received 09.01.2019

- Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей. *PMЖ*. 2016;1:1-5. [Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of use of thiamphenicol acetylcysteinate glycinate in acute bronchitis in children. *RMZh*. 2016;1:1-5.] (In Russ.)
- Жаков Я.И., Минина Е.Е., Бабайлов М.С. Влияние лазолвана (амброксола) на динамику воспалительного процесса слизистой оболочки бронхов после перенесенного острого бронхита у детей по данным индуцированной мокроты. *PMЖ*. 2011;19(2):1361-1364. [Zhakov Ya.I., Minina E.E., Babaylov M.S. Influence of lazolvan (ambroxol) on the dynamics of inflammatory process of bronchial mucosa after acute bronchitis in children according to induced sputum. *RMZh*. 2011;19(2):1361-1364.] (In Russ.)
- Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Изотова Г.Н. и др. Возможности ингаляционной применения комбинированных препаратов в лечении острого синусита. *Мед. совет.* 2014;3:30-33. [Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Izotova G.N. et al. Possibilities of inhalation application of combined preparations in treatment of acute sinusitis. *Med. sovet.* 2014;3:30-33.] (In Russ.)
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожагарлова Б.Ц., Логиновская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями. *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2011;56(2):45-50. [Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L., Batozhargalova B.C., Loginevskaya Ya.V. Modern principles of mucolytic therapy in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases. *Ros. vestn. perinatol. i pediatrii*. 2011;56(2):45-50.] (In Russ.)
- Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8-18. [Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitsky Yu.L. Algorithms of differential diagnostics of diseases accompanied by prolonged and chronic cough in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2018;97(2):8-18.] (In Russ.)
- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Т.1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. Под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медпрактика-М, 2002:123-140. [Mizernitsky Yu.L. Expectorant and mucolytic agents in therapy of bronchopulmonary diseases in children. Guidelines for pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. Under the editorship of A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin. V.1 Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. Under the editorship of S.Yu. Kaganova. Moscow: Medpraktika-M, 2002:123-140.] (In Russ.)
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2013. 120 с. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M. Mucolytic and expectorant pharmacotherapy for lung diseases in children. Moscow: Medpraktika-M, 2013. 120 p.] (In Russ.)
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожагарлова Б.Ц. Место ацетилцистеина в современной муколитической терапии у детей с бронхолегочными заболеваниями. *Практика педиатра*. 2013 октябрь:30-33. [Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M., Batozhargalova B.C. Place of acetylcysteine in modern mucolytic therapy in children with bronchopulmonary diseases. *Praktika pediatria*. October 2013: 30-33.] (In Russ.)
- Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких. *PMЖ*. 2007;15(5):357-360. [Novikov Yu.K. Mucociliary transport as the main mechanism of lung protection. *RMZh*. 2007;15(5):357-360.] (In Russ.)
- Овчаренко С.И., Капустина В.А., Сон Е.А. Успешное применение ингаляционной формы тиамфеникола глицина в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2010;11:42-45. [Ovcharenko S.I., Kapustina V.A., Son E.A. Successful application of inhalation form of thiamphenicol glycine in complex therapy of infectious and inflammatory diseases of respiratory organs. *Farmateka*. 2010;11:42-45.] (In Russ.)
- Постников С.С., Грацианская А.Н. Ингаляционная терапия при респираторных инфекциях: флуимуцил антибиотик ИТ. *Практика педиатра*. 2016;3:56-59. [Postnikov S.S., Grazianskaya A.N. Inhalation therapy in respiratory infections: flumucil antibiotic IT. *Praktika pediatria*. 2016;3:56-59.] (In Russ.)
- Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика, 2011. 234 с. [Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. Chronic lung diseases in children. Moscow: Practice, 2011. 234 s.] (In Russ.)
- Саввина Н.В., Уарова А.В. Современная ингаляционная терапия острых заболеваний респираторного тракта у детей. *Вопр. практ. педиатрии*. 2010;5(4):92-95. [Savvina N.V., Uarova A.V. Modern inhalation therapy of acute respiratory tract diseases in children. *Vopr. prakt. pediatrii*. 2010;5(4):92-95.] (In Russ.)
- Сорока Н.Д., Смирнова Н.Н., Михайлова О.В., Печиборщ А.З. Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат (Флуимуцил®-антибиотик ИТ) и его место в лечении заболеваний органов дыхания в детском возрасте. *Практика педиатра*. 2017;3:42-47. [Soroka N.D., Smirnova N.N., Mikhailova O.V., Pechiborshch A.Z. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (Fluimucil®-antibiotic IT) and its place in the treatment of respiratory diseases in childhood. *Praktika pediatria*. 2017;3:42-47.] (In Russ.)
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 p.] (In Russ.)
- Aizawa H., Koarai A., Shishikura Y. et al. Oxidative stress enhances the expression of IL-33 in human airway epithelial cells. *Respir Res*. 2018;19(1):52.
- Balli F., Bergamini B., Calistru P. et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(1):16-22.
- Benedikter B.J., Volgers C., van Eijck P.H. et al. Cigarette smoke extract induced exosome release is mediated by depletion of exofacial thiols and can be inhibited by thiol-antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:334-344.
- Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med*. 2016;117:190-197.
- Dinwiddie D.L., Denson J.L., Kennedy J.L. Role of the Airway Microbiome in Respiratory Infections and Asthma in Children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31(4):236-240.
- Kantar A., Chang A.B., Shields M.D. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J*. 2017;50(2):pii 1602139.
- Loscialpo Ramundo D. On the use of the association of acetylcysteine and thiamphenicol glycinate in some pediatric pulmonary diseases. *Clin Pediatr (Bologna)*. 1968;50(2):43-56.
- Macchi A., Ardito F., Marchese A., Schito G.C., Fadda G. Efficacy of N-acetylcysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J Chemother*. 2006;18(5):507-513.
- Macchi A., Castelnovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):303-310.
- Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *J Eur J Respir Dis*. 1980;111(Suppl):70-73.
- Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician*. 2009;80(3):265-269.
- Naz F., Raza A.B., Ijaz I., Kazi M.Y. Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(6):408-411.
- Pappová L., Kazmierová I., Jošková M. et al. Acute and chronic effects of oral erdosteine on ciliary beat frequency, cough sensitivity and airway reactivity. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1023:1-10.
- Rubin B.K. Aerosol medications for treatment of mucus clearance disorders. *Respir Care*. 2015;60(6):825-829.
- Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007;20(3):607-617.
- Unger S.A., Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *J Infect*. 2017;74(Suppl 1):S84-S88.
- Varelogianni G., Oliynyk I., Roomans G.M., Johannesson M. The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells. *Cell Biol Int*. 2010;34(3):245-252.
- Vukosavljevic B., Murgia X., Schwarzkopf K. et al. Tracing molecular and structural changes upon mucolysis with N-acetyl cysteine in human airway mucus. *Int J Pharm*. 2017;533(2):373-376.