

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

Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии

Contacts:

Simonova OI'ga Igorevna, PhD, professor, Head of the Department of Pneumology and Allergology, RAMS

Address: Lomonosovskij prospect, 2, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, Tel.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Article received: 24.07.2013, Accepted for publication: 26.08.2013

Статья посвящена возможностям терапии кашля у детей в первые дни острой респираторной инфекции с применением муколитиков. Эффективность лечения с использованием секретолитических и секретомоторных средств существенным образом зависит от ряда факторов. В работе представлены критерии эффективности терапии отхаркивающими препаратами. Подробно рассматривается N-ацетилцистеин как муколитик прямого типа действия, эффект которого достигается благодаря тому, что в структуре его молекулы содержится свободная сульфгидрильная группа, разрушающая дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов, что изменяет структуру мокроты. Ацетилцистеин активен в отношении любого вида мокроты (слизистой, слизисто-гнойной, гнойной), что особенно важно при бактериальных инфекциях, когда необходимо быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции. Высокая эффективность ацетилцистеина обусловлена его уникальным тройным действием: муколитическим, антиоксидантным и антитоксическим. Механизм действия ацетилцистеина также подробно рассмотрен в данной работе. Своевременно назначенная терапия улучшит отделение секрета и тем самым устранил один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции, а также снизит вероятность микробной колонизации дыхательных путей. Приведены показания, противопоказания и режим дозирования ацетилцистеина у детей, а в заключении перечислены наиболее часто встречающиеся ошибки и особенности применения муколитических препаратов в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, мукостаз, кашель, вязкость бронхиального секрета, ацетилцистеин.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (4): 136–141)

Тема муколитической терапии давно и широко обсуждается в медицине, и с годами актуальность этой проблемы только набирает обороты. Открываются новые свойства уже известных молекул, расширяются обла-

сти эффективного применения т.н. муколитиков, разрабатываются более удобные их лекарственные формы. При этом остаются нерешенными вопросы дозирования муколитиков в педиатрии, особенности их применения

O.I. Simonova^{1, 2}¹ Scientific Centre of Children Health of RAMS, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Mucolytic Agents in Pediatrics: Rational Selection, Therapeutic Effects and Specific Aspects of Treatment

The article deals with the cough treatment options with mucolytic agents administration at the first several days of acute respiratory tract infections in children. Efficacy of treatment with secretolytic and secretomotor drugs significantly depends on certain factors. The article contains the criteria of therapeutic efficacy of expectorants. A special attention is given to N-acetylcysteine — a direct acting mucolytic agent, which effect is caused by presence of free sulfhydryl groups, disrupting disulfide bonds between molecules of acid mucopolysaccharides and glycoproteins therefore changing the structure of sputum. Acetylcysteine is active against every type of sputum (mucous, muco-purulent, purulent), that is especially important in treatment of bacterial infections, when it is necessary to quickly decrease sputum thickness, eliminate it from the respiratory tract and prevent dissemination of the infection. High efficacy of acetylcysteine is caused by its unique triple action: mucolytic, antioxidant and antitoxic. Mechanism of action of acetylcysteine is discussed in detail. Timely administered treatment will improve sputum discharge and therefore eliminate one of the main factors of bronchial obstruction and decrease the risk of microbial colonization of the respiratory tract. The article also includes indications, contraindications and dosage regimens of acetylcysteine in children. The most common mistakes and specific aspects of mucolytic drugs in pediatrics are listed in the conclusion.

Key words: children, mucostasis, cough, thickness of bronchial sputum, acetylcysteine.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (4): 136–141)

у детей младшего возраста, рациональности выбора препаратов и мн. др.

Говоря о муколитиках, специалисты подразумевают препараты, которые применяют при кашле и мукостазе. В табл. 1 мы предлагаем удобную для выбора терапии классификацию лекарственных средств.

Отхаркивающие препараты растительного происхождения очень часто используют при лечении респираторных заболеваний как у детей, так и у взрослых, но в педиатрической практике применение их должно быть очень осторожным и избирательным, т.к. невозможна стандартизация препарата (действующего вещества), не всегда известен источник лекарственного средства, высок риск развития аллергических реакций, большинство препаратов растительного происхождения обладает системным действием, при использовании сборов нескольких трав невозможно предсказать последствия взаимодействия всех компонентов. Всегда целесообразно взвесить эффективность и безопасность. Действие фитопрепаратов наступает медленно и быстро заканчивается, поэтому для достижения лечебного эффекта приходится принимать малые дозы, но часто. Происходит передозировка, которая приводит к развитию нежелательных явлений и осложнений. Поскольку точную дозу рассчитать трудно, у детей, особенно младшего возраста, быстро увеличивается количество бронхиального секрета, которое ребенок не в состоянии откашлять. К тому же, из-за повышенного рвотного рефлекса у детей часто развивается тошнота

и рвота. Обычно данные препараты производят в форме микстур, на которые у детей часто развиваются аллергические реакции, а непереносимость препаратов йода — довольно частое явление [1–3].

Проблему мукостаза, вязкого секрета, эффективно-го откашливания решают т.н. муколитики [1]. Однако по механизму действия все муколитики являются средствами симптоматической терапии и не воздействуют на основное патогенетическое звено болезни — воспалительную реакцию [2].

Клиницисту важно знать классификацию муколитиков (табл. 2). Из всех существующих вариантов мы предлагаем пользоваться упрощенной классификацией, которая дает возможность легко выбрать необходимое лекарственное средство.

Лечение с использованием секретолитических и секретомоторных средств всегда носит патогенетический характер, но его эффективность самым существенным образом зависит от ряда сопутствующих факторов. В целом анализ эффективности муколитического средства весьма затруднителен именно в связи с необходимостью учета большого числа факторов.

Критерии эффективности терапии отхаркивающими средствами:

- динамика кашлевого дренажа — продуктивность кашля, временной интервал, в течение которого сухой кашель трансформировался в продуктивный;
- динамика аускультативных изменений в легких;

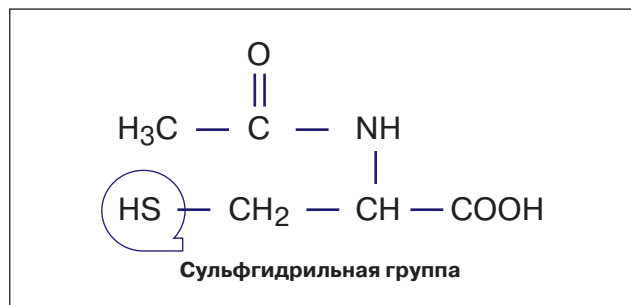
Таблица 1. Лекарственные средства, которые применяют в терапии болезней органов дыхания, протекающих с кашлем на фоне мукостаза

Препараты		Механизм действия
Мукоактивные препараты		
Отхаркивающие или секретомоторные средства		Стимулируют отхаркивание
Муколитики, бронхосекретолитики, мукоурегуляторы		Регулируют реологические свойства мокроты (вязкость, адгезию, эластичность)
Секретомоторные средства		
Препараты рефлекторного действия	Растительного происхождения (листья мать-и-мачехи, трава термопсиса, корень алтея и солодки, корень истода, лист подорожника, трава фиалки, багульник)	Оказывают слабое раздражающее действие, что приводит к усиленному образованию слизи в бронхах, но при этом также стимулируются и слюнные железы
Препараты резорбтивного или прямого действия	Растительного происхождения (плоды аниса, трава чабреца, эфирные масла эвкалипта, мяты перечной)	
Синтетические препараты рефлекторного действия	Натрия бензоат, терпингидрат	Выделяются слизистой оболочкой бронхов, стимулируют бронхиальную секрецию и частично разжижают мокроту
Синтетические препараты резорбтивного или прямого действия	Йодид натрия и калия, натрия гидрокарбонат, аммония хлорид	

Таблица 2. Классификация муколитиков

Неферментные препараты	Протеолитические ферменты
N-ацетилцистеины	Дезоксирибонуклеаза
Амброксола гидрохлориды	Рибонуклеаза
Карбоцистеины	Химотрипсин, трипсин

Рис. 1. Химическая формула молекулы N-ацетилцистеина



- частота бактериальных осложнений;
- продолжительность периода болезни, при котором сохраняется обструкция на одном из участков респираторного тракта.

Из всех муколитиков прямой муколитический эффект имеется только у молекулы N-ацетилцистеина (АЦ) ($\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$), т.е. у препаратов, созданных на ее основе (рис. 1). Сама молекула была открыта в начале 60-х гг. прошлого века [4]. Ее свойства обусловлены наличием свободной сульфгидрильной (SH) группы, которая при контакте с жидкостями и другими биологическими соединениями легко отдает атом водорода, становится биполярно заряженной, что позволяет ей соединяться со свободными радикалами и другими молекулами. Именно эти химические реакции и обуславливают развитие муколитического, антиоксидантного и дезотоксического эффекта в организме больного [5].

SH-группа разрушает дисульфидные связи между молекулами кислых мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты, изменяет ее структуру — в этом и заключается т.н. прямой муколитический эффект [6]. Бронхиальный секрет становится более жидким. Препарат остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной. Это очень важно, особенно при бактериальных инфекциях, когда необходимо быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции.

- **Муколитическое действие АЦ:** в дополнение к способности АЦ разрывать дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты молекула дополнительно стимулирует синтез секрета бокаловидными клетками и тормозит полимеризацию мукопротеидов, что уменьшает вязкость слизи. Благодаря прямому механизму действия муколитический эффект АЦ выраженный и быстрый. Детальные исследования влияния АЦ на вязкость и эластичность мокроты проводили на различных моделях *in vitro* при помощи разных вискозиметров [7]. Результаты этих исследований показали, что АЦ меняет консистенцию и снижает эластичность мокроты, причем степень выраженности эффекта зависит от дозы препарата. При увеличении концентрации АЦ вязкость мокроты снижается. При

этом максимальный эффект достигается при концентрации, эквивалентной 0,1 М.

- **Антиоксидантное действие.** С конца 1980-х гг. АЦ применяют в качестве антиоксиданта, оказывающего как прямое действие из-за наличия свободной тиольной группы, так и не прямое — за счет того, что он является предшественником глутатиона. Глутатион — трипептид, состоящий из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Его считают основным фактором защиты от воздействия внутренних токсических и внешних агентов: окиси азота, окиси серы и других компонентов табачного дыма, а также веществ, загрязняющих воздух. Сульфгидрильная группа цистеина оказывает нейтрализующее воздействие на эти агенты.
- **Антимикробное или противовоспалительное действие** АЦ основано на том, что он снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках и уменьшает способность микроорганизмов колонизироваться на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. Это важный аргумент в пользу быстрого его назначения в начале заболевания.
- **Детоксикация.** Традиционно АЦ служит антидотом при отравлениях парацетамолом. Его также применяют при интоксикации различными веществами: этиловым спиртом, четыреххлористым углеродом, хлороформом, монооксидом углерода, для уменьшения степени выраженности побочных эффектов ряда лекарственных препаратов (вальпроевой кислоты, ифосфамида, доксорубина, цисплатина).

Ранее препараты, содержащие цистеин, назначали только при отравлениях, более широкого клинического применения они не имели, т.к. обладали резкими органолептическими свойствами (запах сероводорода). Новые технологии позволили создать лекарственные формы, которые имеют хорошие органолептические характеристики. В настоящее время АЦ довольно широко применяется педиатрами, терапевтами, пульмонологами, кардиологами и кардиохирургами, диabetологами, нефрологами и традиционно — в токсикологии [5].

Одним из прямых муколитиков является лекарственный препарат АЦЦ производства компании «Sandoz», основное действующее вещество которого — АЦ. Препарат представлен в следующих лекарственных формах и дозировках для применения в педиатрической практике: таблетки шипучие 100 мг, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 100 мг, а также гранулы для приготовления сиропа 100 мг/5 мл.

СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Для осуществления защитной функции очищения слизистой оболочки от инородных агентов в здоровом бронхе обязательно должна присутствовать в небольшом количестве слизь. Ее немного, что не мешает движению воздуха по бронхиальному дереву, но вполне достаточно для работы цилиарного эпителия (рис. 2, А).

В первые минуты и часы от начала заболевания, когда вирус или бактерия внедрились в слизистую оболочку дыхательных путей, инициируется защитная реакция: количество слизи увеличивается. Секретообразующие элементы воспаленной слизистой оболочки начинают продуцировать вязкую слизь, т.к. ее химический состав изменяется в сторону увеличения содержания гликопротеинов. Это в свою очередь приводит к увеличению фракции геля, его преобладанию над другой фракцией — золем и, соответственно, к повышению вязкостно-эластических свойств бронхиального секрета. Развитию гипер- и дискринии также способствует значительное увеличение как числа, так и площади распространения бокаловидных клеток вплоть до терминальных бронхиол. Существенно изменяется и качественный состав секрета: снижается содержание секреторного иммуноглобулина А, интерферона, лактоферрина, лизоцима — основных компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и антимикробной активностью [8].

В результате ухудшения реологических свойств бронхиального секрета нарушается подвижность (биение) ресничек мерцательного эпителия, что блокирует их очистительную (эвакуаторную) функцию: скорость движения бронхиального секрета замедляется или совсем прекращается. Повышается адгезия клеток, в т.ч. и микроорганизмов, к слизистой оболочке альвеол и бронхиол. Вязкий бронхиальный секрет становится хорошей питательной средой для размножения различных микробов (в т.ч. вирусов, бактерий, грибов). Заболевание прогрессирует, нарастает бронхиальная обструкция и интенсивность оксидативного стресса (рис. 2, Б). Несмотря на то, что мокрота уже образуется в дыхательных путях, она еще не отделяется, ребенок ее не откашливает. Клинически это проявляется в виде сухого непродуктивного кашля. Получается, что именно в первые часы и дни целесообразно назначить препарат АЦ с тем, чтобы уменьшить адгезию бактерий к клеткам слизистой оболочки бронхов, разжижить мокроту, улучшить ее реологические свойства, облегчить ее скорейшее удаление из бронхов.

С 4-го дня болезни картина усугубляется (рис. 2, В). Мокроты секретируется много, она становится вязкой, трудно отделяется, мукоцилиарный транспорт уже практически блокирован. У больного появляется влажный, но малоэффективный кашель.

Таким образом, изложенное выше является основанием необходимости применения АЦ как прямого муколитика в самом начале заболевания для предотвращения мукостаза и улучшения мукоцилиарного клиренса. Как препарат с антиоксидантными свойствами, в первые часы интоксикации АЦ способен предотвратить развитие оксидативного стресса, что облегчает состояние больного. Своевременно назначенная терапия улучшит отделение секрета, устранив тем самым один из важных факторов обратимой бронхиальной обструкции и также снизит вероятность микробной колонизации дыхательных путей.

Рис. 2. Стадии патологического процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева при острой респираторной инфекции



АЦ является производным природной аминокислоты. Большое количество ацетилцистеина содержится в бобовых и продуктах животного происхождения. АЦ имеет хороший профиль безопасности у детей. Было проведено более 20 исследований с привлечением 1080 больных в возрасте от 2 мес до 13 лет, в которых подтвердили безопасность применения данного препарата в педиатрической практике [9–22].

В систематическом обзоре, охватившем 34 контролируемых исследования с привлечением более 2000 больных с острыми респираторными инфекциями, показана высокая эффективность АЦ и достаточно высокий уровень его безопасности при применении у детей [23].

Было проведено интересное исследование по сравнению эффективности препарата АЦЦ и некоторых других муколитиков (амброксола и бромгексина), в результате которого было установлено, что наилучший клинический эффект у детей с острым бронхитом был получен при применении препарата АЦ. При назначении амброксола и бромгексина муколитический эффект наступал в более поздние сроки от начала лечения. В приступном периоде бронхиальной астмы при назначении АЦ в комплексной терапии наилучший эффект был достигнут у детей младшей возрастной группы. В то же время назначение АЦ детям в постприступном периоде бронхиальной астмы при развитии бронхита, осложненного бактериальной инфекцией, безусловно, способствовало скорейшему разрешению заболевания у всех наблюдаемых пациентов. Очень важным наблюдением было отсутствие усиления бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой на фоне приема указанного препарата. Нежелательных эффектов и побочных реакций в данном исследовании выявлено не было [24].

Воздействие АЦ было изучено у 67 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 7 до 17 лет. Анализ показал, что на фоне включения в стандартный комплекс терапии АЦ сокращались сроки пребывания детей в стационаре в среднем на 2–3 сут по сравнению с больными, получавшими общепринятую терапию. Суммарная антиокислительная активность восстановилась у всех обследованных [25].

С целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности лекарственной формы препарата «АЦЦ гранулы для приготовления сиропа 100 мг/5 мл» было проведено пострегистрационное открытое проспек-

тивное исследование (фаза IV) в параллельных группах среди детей с острыми респираторными инфекциями. Показано, что использование препарата в комплексной терапии острых заболеваний органов дыхания у детей способствует более быстрому достижению продуктивного кашля с улучшением дренажной функции бронхов (особенно у детей первых лет жизни), более быстрому купированию симптомов интоксикации и продолжительности кашля, что приводит к уменьшению сроков госпитализации [26].

ЧАСТЫЕ ОШИБКИ В ПРИМЕНЕНИИ

Несмотря на то, что многим врачам препарат известен давно и успешно ими применяется, на практике часто допускают ошибки, которые в целом снижают лечебный эффект.

Так, при лечении больных сахарным диабетом необходимо учитывать, что в таблетках содержится сахара.

При работе с препаратом необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами ввиду активности SH-группы молекулы АЦ, которая может быстро вступать в различные химические реакции, снижая эффективность препарата.

Очень важно соблюдать режим приема: последний прием должен быть не позднее 18.00. Применение муколитиков перед сном является ошибкой, т.к. в положении лежа начинается активное отхождение мокроты, появляется кашель, ночь проходит в беспокойстве, что усиливает физические и психологические страдания больного.

Также важно через 30–60 мин после приема муколитического препарата организовать эффективный дренаж бронхиального дерева, откашляться, сделать дыхательную гимнастику — это тоже служит активной терапией респираторных заболеваний [8].

Все указанные выше тактические ошибки создают миф о «заболачивании» легких при использовании муколитиков. Именно поэтому необходимо соизмерять дозировку препарата и возраст больного, подробно объяснять родителям, в чем заключается его действие, какие эффекты следует ожидать и, главное, как проводить дренаж легких после приема мукоактивных средств.

АЦ является активным веществом, и поэтому очень важно знать, как он взаимодействует с другими лекарственными средствами. Например, препарат усиливает действие бронхолитиков — на практике такое сочетание встречается довольно часто.

Частой ошибкой является одновременное применение АЦ и противокашлевых средств: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасный застой слизи, поэтому подобные комбинации недопустимы.

Антибиотики рекомендуется принимать не ранее, чем через 2 ч после приема внутрь АЦ, чтобы не уменьшать их всасывание.

РАСЧЕТ ДОЗИРОВКИ

Инструкцией по медицинскому применению препарата АЦЦ рекомендован следующий режим дозирования.

- Взрослые и подростки в возрасте старше 14 лет — 2–3 раза в день по 200 мг (400–600 мг/сут).
- Дети в возрасте от 6 до 14 лет — 3 раза в день по 100 мг или 2 раза в день по 200 мг (300–400 мг/сут).
- Дети в возрасте от 2 до 5 лет — 2–3 раза в день по 100 мг (200–300 мг/сут).
- Детям в возрасте до 2 лет назначают гранулы для приготовления сиропа 2–3 раза в день по 50 мг (100–150 мг/сут).

Таким образом, препарат, являясь муколитиком прямого типа действия, применяется у детей с различными болезнями органов дыхания, сопровождающимися кашлем и мукостазом. Различные лекарственные формы и дозировки препарата позволяют успешно выбирать оптимальный режим терапии с учетом возраста и пожеланий пациента. Препарат имеет отличные органолептические свойства, благоприятный профиль безопасности и хорошо переносится пациентами. Его целесообразно назначать в ранние сроки заболевания с целью разжижения вязкой мокроты, нормализации реологических свойств бронхиального секрета, улучшения мукоцилиарного клиренса, а также как активный антиоксидант, включение которого в терапию способствует более быстрому купированию симптомов интоксикации и уменьшению сроков госпитализации у детей с острыми респираторными инфекциями [26].

REFERENCES

1. *Mukoaktivnaya terapiya. Pod red. A. G. Chuchalina, A. S. Belevskogo* [Mucoactive Therapy. Edited by A. G. Chuchalin, A. S. Belevskii]. Moscow, Atmosfera, 2006. 127 p.
2. Soroka N. D. *Voprosi sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2008; 7 (4): 111–114.
3. *Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar. Pod red. A. A. Baranova* [Russian National Pediatric Formulary. Edited by A. A. Baranov]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009. 912 p.
4. Sheffner A. L. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1963; 106: 298–310.
5. Den'gin V. V. *Farmateka — Pharmateca*. 2008; 4: 48–52.
6. Simonova O. I. *Vrach — The Doctor*. 2010; 2: 56–61.
7. 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.
8. Maev I. V., Busarova G. A. *Lechashij vrach — Practicing Doctor*. 2003; 1: 41–47.
9. Trastotenojo M. S., Harsoyo N., Sachro A. D., Soemantri A. G., Said H. W. Use of acetyl cysteine in respiratory tract disease in children. *Paediatrica Indonesiana*. 1984; 24: 1–10.
10. Bellomo G., Giudice S. Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicol-acetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Clin. Pediatrics*. 1972; 54: 30–51.

11. Bellomo G. Comparative study of the efficacy of acetylcysteine by the oral and intramuscular routes in acute respiratory affections in pediatrics. *Minerva Pediatrica*. 1973; 25: 844–849.
12. Biscatti G., Bruscellini M., Damonte G., Capozzi F. Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics. *Minerva Pediatrica*. 1972; 24: 1075–1084.
13. Caramia G., Bizzarri V., Compagnoni L., Gregorini S. Combined antibiotic plus mucolytic treatment in broncho-pulmonary disease: cefuroxime plus acetylcysteine. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1984; 36: 658–663.
14. Ramenghi M., Sabayini G., Mengoni M. Combined antibiotic plus mucolytic treatment for recurrent bronchial diseases in infancy. *Curr. Ther. Res.* 1984; 36: 664–667.
15. Santangelo G., Lombardo S., Giannotti G. A combination of cefuroxime and N-acetylcysteine for the treatment of lower respiratory tract infections in children. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1985; 23: 279–281.
16. Fiocchi A., Vignati B., Sala M., Arancio R., Banderali G., Marangione P. et al. A new N-acetylcysteine formulation in acute bronchopneumopathy in children. *Giornale Italiano Delle Malattie del Torace*. 1989; 43: 327–334.
17. Camurri S., Marengo G. Clinical evaluation of the safety and efficacy of a new pharmaceutical formulation of bromhexine compared to N-acetylcysteine in pediatric patients with acute bronchitis *Gazzetta Medica Italiana*. 1990; 149: 45–48.
18. Amir J., Wilunsky E., Zelikovic I., Reisner S.H. Acetylcysteine for severe atelectasis in premature infants. *Clin. Pharm.* 1985; 4: 255.
19. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *Eur. J. Resp. Dis. Suppl.* 1980; 61 (111): 70–73.
20. Szekely E., Farkas E. Treatment of chronic bronchitis with oral acetylcysteine in children. *Eur. J. Resp. Dis. Suppl.* 1980; 61 (111): 142.
21. Volkl V.K.P., Schneider B. Treatment of airway diseases with N-acetylcystein. An open therapeutic observational study involving 2512 patients. *Fortschritte der Medizin*. 1992; 10: 346–350.
22. Zens V.M. Clinical trial with a mucolytic agent, acetylcysteine, in children with bronchitis. *Fortschritte der Medizin*. 1967; 85: 206–207.
23. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 21 (1).
24. Zaitseva O.V. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2009; 19: 1217–1222.
25. Pikuza O.I., Zakirova A.M. *RMZh — Russian Medical Journal*. 2009; 2: 82–84.
26. Lokshina E.E., Zaitseva S.V., Zaitseva O.V. *Voprosi prakticheskoi pediatrii — Problems of Practical Pediatrics*. 2011; 6 (1): 67–72.