

УДК 616.24-008.41-08

**Т.М. Бенца**

## Современные подходы к лечению кашля

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):47-52

Кашель занимает ведущее место среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания. Мукоактивные средства являются препаратами выбора для лечения респираторных заболеваний, клиническим осложнением которых является гиперсекреция слизи. Основная цель мукоактивных препаратов — увеличивать способность откашливать мокроту и/или уменьшать гиперсекрецию слизи. К мукоактивным относятся отхаркивающие препараты, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики.

Рассмотрены механизмы муколитического, антиоксидантного и антитоксического действия ацетилцистеина на органы дыхания. Средство высокоэффективно при различных воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся повышением вязкости бронхиального секрета. Ацетилцистеин способен изменять реологические свойства трахеобронхиального секрета, снижая его вязкость, ускоряя процессы выведения из бронхиального тракта, что в результате приводит к более быстрому выздоровлению больного. В статье приведены данные о показаниях, противопоказаниях и особенностях приема ацетилцистеина.

**Ключевые слова:** кашель, лечение, муколитики, ацетилцистеин.

### Modern approaches to the treatment of cough

**T.M. Bentsa**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Cough takes an important place among the symptoms conditioned by respiratory organ pathology. Mucoactive agents have been the medications of choice for the treatment of respiratory diseases in which mucus hypersecretion is a clinical complication. The main purpose of mucoactive drugs is to increase the ability to expectorate sputum and/or decrease mucus hypersecretion. Mucoactive medications include expectorants, mucoregulators, mucolytics and mucokinetics.

Mechanisms of mucolytic, antioxydative and antitoxic effects of acetylcysteine on respiratory organs are considered. The drug is high effective for treatment of different inflammatory diseases of respiratory tract with increase of bronchial secretion viscosity. The drug can modify the rheological properties of the tracheobronchial secretion reducing its viscosity and accelerating the discharge processes from the bronchial tract, which results in a more rapid recovery of the patient. The article presents the data about indications, contraindications and peculiarities of treatment with acetylcysteine.

**Key words:** cough, treatment, mucolytics, acetylcysteine.

### Сучасні підходи до лікування кашлю

**Т.М. Бенца**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Кашель займає провідне місце серед симптомів, зумовлених патологією органів дихання. Мукоактивні засоби є препаратами вибору для лікування респираторних захворювань, клінічним ускладненням яких є гіперсекреція слизу. Основна мета мукоактивних препаратів — підвищувати відходження мокроты та/або зменшувати гіперсекрецію слизу. До мукоактивних належать відхаркувальні препарати, мукорегулятори, муколітики і мукокінетики.

Розглянуто механізми муколітичної, антиоксидантної та антитоксичної дії ацетилцистеїну на органи дихання. Засіб високоєфективний при різноманітних запальних захворюваннях респираторного тракту, які супроводжуються підвищенням в'язкості бронхиального секрету. Ацетилцистеїн здатний змінювати реологічні властивості трахеобронхіального секрету, знижуючи його в'язкість, прискорюючи процеси виведення з бронхіального тракту, що у результаті призводить до швидшого одужання хворого. У статті наведено показання, протипоказання та особливості прийому ацетилцистеїну.

**Ключові слова:** кашель, лікування, муколітики, ацетилцистеїн.

Кашель занимает второе место среди причин обращения за амбулаторной медицинской помощью и первое среди симптомов, обусловленных патологией респираторной системы [12,15]. Он характерен более чем для 50 нозологических форм [6].

Кашель — защитный рефлекс, который возникает в ответ на механическое или химическое раздражение рецепторов гортани и нижних дыхательных путей. Действие его направлено на освобождение воздухоносных путей от частиц, попавших извне или образованных эндогенно. Этот механизм регулируется кашлевым центром, находящимся в продолговатом мозге.

Наиболее частыми осложнениями кашля являются утомление, бессонница, охриплость голоса, боль в мышцах, потливость и недержание мочи на фоне кашлевых приступов. В числе наиболее тяжелых осложнений можно назвать

синкопальные состояния (синдром беттолепсии, от греч. *betto* — *кашель*), когда на высоте кашлевого приступа больной теряет сознание, иногда в сочетании с тоническими судорогами.

Помимо этого, кашель нередко имеет неблагоприятные социальные последствия: вызывает стресс у самого пациента, когда возникает в неподходящей ситуации, например, на концерте, совещании и т.п., и негативные эмоции у окружающих, поскольку ассоциируется с такими опасными заболеваниями, как туберкулез и рак легкого, что в конечном итоге приводит к социальной изоляции кашляющего человека.

Для правильной диагностики и лечения основного заболевания, ставшего причиной кашля, необходимо установить:

- время возникновения кашля;
- продолжительность кашля;
- продуктивность кашля;

- состояние экспекторации (выделения) мокроты;
- сопутствующие симптомы.

По длительности выделяют **острый кашель** (до 3 недель), **подострый или затяжной** (от 3 до 8–10 недель) и хронический кашель (более 8 недель) [14].

Причинами возникновения острого кашля наиболее часто являются: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), острый бронхит, пневмония, коклюш, аспирация (попадание в дыхательные пути инородных предметов), вдыхание раздражающих веществ (домашняя и библиотечная пыль, химические продукты, порошки). Подострый кашель чаще всего обусловлен гиперреактивностью бронхов вследствие перенесенной ОРВИ либо коклюша. Хронический кашель развивается на фоне различных хронических заболеваний дыхательной системы (хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), рака легких, бронхиальной астмы), сердечно-сосудистой системы (левожелудочковой недостаточности на фоне ишемической болезни или пороков сердца), пищеварительной системы (гастроэзофагеальной рефлюксной болезни), психических нарушений, при приеме некоторых лекарственных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, цитостатиков) [24].

По характеру выделяют непродуктивный (или сухой) и продуктивный (с выделением мокроты) кашель. Продуктивный кашель наблюдается при воспалительных инфекционных поражениях дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. По интенсивности выделяют покашливание, легкий и сильный кашель. По продолжительности кашлевого акта: эпизодический кратковременный или приступообразный и постоянный кашель [5].

Терапию кашля необходимо планировать индивидуально, с учетом диагноза, клинических проявлений заболевания, индивидуальных особенностей пациента и свойств назначаемых препаратов [18].

Общие рекомендации включают: частые проветривания помещения (чистый прохладный воздух снижает кашлевой рефлекс), прекращение курения (в т.ч. пассивное вдыхание табачного дыма), достаточное количество жидкости (способствует разжижению мокроты и облегчает ее выделение).

Начинать лечение кашля следует с устранения его причины. Проводится этиотропная

и патогенетическая терапия основного заболевания. Параллельно — симптоматическое лечение:

- противокашлевое (для предотвращения, управления и/или подавления кашля);
- прокашлевое (для большей эффективности кашля).

Неспецифическая противокашлевая терапия рекомендована в тех случаях, когда кашель упорный, надсадный, непродуктивный, не способствует очистке дыхательных путей, приводит к нарушению сна и ухудшению качества жизни пациента. Противокашлевые средства центрального действия (кодеин, бутамират, глауцина гидробромид, окселадин) тормозят или подавляют кашлевой рефлекс, при этом угнетают кашлевой центр в продолговатом мозге или связанные с ним высшие нервные центры. Препараты периферического действия (преноксдиазин) подавляют чувствительность кашлевых рецепторов или афферентные пути регуляции.

Прокашлевая терапия патогенетически обоснована, если кашель выполняет защитную функцию и его необходимо стимулировать (при бронхите, пневмонии и т.п.). Лекарственные средства, которые воздействуют на вязкость, эластичность и адгезивность бронхиальной слизи и таким образом облегчают ее экспекторацию, получили название мукоактивных. В зависимости от преобладающего механизма действия выделяют четыре класса мукоактивных препаратов: отхаркивающие (экспекторанты), мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики [2,8,19].

Отхаркивающие препараты (экспекторанты) прямо или опосредованно увеличивают жидкую компоненту бронхиального секрета либо стимулируют деятельность бронхиальных желез, заставляя их вырабатывать жидкий секрет, либо меняют осмотические свойства бронхиального секрета, и, таким образом, вода начинает выходить из клеток на поверхность бронхиального эпителия. К этой группе относятся: натрия хлорид, натрия бикарбонат, калия йодид, гвайфенезин, термопсис.

Муколитики (ацетилцистеин, ДНК-аза) снижают вязкость слизи за счет разрыва дисульфидных мостиков между длинными цепями муцина или протеолитической активности или путем разрыва связи между цепями ДНК.

Мукокинетики увеличивают скорость прохождения бронхиального секрета по дыхательным путям, стимулируя деятельность ресничек, либо, как сурфактанты, уменьшая адгезию

бронхиальной слизи к поверхности эпителия. К этой группе относят амброксол, поскольку доказано, что он может стимулировать синтез сурфактантов, а также бета-2-агонисты и препараты сурфактантов.

Мукорегуляторы, или мукомодуляторы, меняют свойства бронхиальной слизи за счет воздействия на секреторный аппарат. К этой группе, помимо глюкокортикостероидов и антихолинергических препаратов, которые уменьшают объем вырабатываемой слизи за счет подавления воспаления или через холинергическую иннервацию, относятся карбоцистеин, эрдостеин и фудостеин.

Ацетилцистеин (АЦ) известен в мировой клинической практике с середины 1960-х годов. Первооткрывателем этого химического соединения был А.Л. Sheffner, который занимался исследованием *in vitro* в желудочной слизи свиней муколитических свойств и механизмов действия различных веществ. В результате этих экспериментов АЦ был отобран как лекарственное средство, которое эффективно снижало вязкость слизи при низкой общей токсичности [20].

Уникальность молекулы АЦ заключается в способности оказывать **быстрый и выраженный муколитический эффект, достигаемый за счет прямого воздействия на структуру мокроты**. В молекуле АЦ содержатся реактивные сульфгидрильные группы, которые разрывают дисульфидные связи кислых мукополисахаридов мокроты, при этом происходит деполимеризация макромолекул, и мокрота становится менее вязкой, поэтому легче отделяется при кашле. Также наблюдаются увеличение секреции менее вязких сиаломуцинов бокаловидными клетками и снижение адгезии бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Стимуляция мукозных клеток бронхов приводит к повышенной выработке секрета, который лизирует фибрин. **Ацетилцистеин остается активным в отношении любого вида мокроты: слизистой, слизисто-гнойной, гнойной**. Это очень важно, особенно при бактериальных инфекциях, когда следует быстро уменьшить вязкость мокроты с гнойными включениями, чтобы дать возможность эвакуировать ее из дыхательных путей и предотвратить распространение инфекции [1].

Важное терапевтическое значение имеет свойство АЦ усиливать двигательную активность ресничек дыхательного эпителия за счет снижения вязкости мокроты и увеличивать

секрецию альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами [3].

Существенным преимуществом препарата является его антиоксидантное действие, обусловленное наличием SH-группы, способной нейтрализовать свободные радикалы [7]. Причем АЦ проявляет выраженный антиоксидантный эффект даже в низких концентрациях. Очевидно, это происходит не только на биохимическом, но и на биологическом уровне. Так, в 1989 г. О.Т. Aguoma и соавт. при изучении АЦ *in vivo* и *in vitro* обнаружили его неспецифическую активность в нейтрализации различных свободнорадикальных групп [21], что особенно важно у пожилых больных, для которых характерны активация окислительных процессов и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови.

Хорошо известно, что воспалительные заболевания легких характеризуются резким усилением окислительных процессов в легочной ткани. Оксидативный стресс вносит дополнительный вклад в повреждение бронхов и паренхимы легкого, приводит к изменениям локального иммунного ответа и повышает риск инфекции. Ацетилцистеин защищает клетки от влияния свободных радикалов, как путем прямой реакции с ними, так и доставляя аминокислоту цистеин для синтеза эндогенного антиоксиданта глутатиона [17]. Таким образом, препарат повышает естественную антиоксидантную защиту. Некоторые исследователи считают, что именно второй механизм его действия наиболее важен [21].

В природе АЦ, как производное аминокислоты цистеина, содержится в животных белках, например, в мясе птицы, рыбе, яйцах, молочных продуктах, соевых бобах. Однако регулярного поступления цистеина с пищей недостаточно, чтобы решить проблему внутриклеточного дефицита этого вещества — оно плохо проникает сквозь клеточную стенку. В отличие от эндогенного цистеина, препарат АЦ, напротив, легко проникает через мембрану клетки и оказывается в непосредственной близости от места синтеза глутатиона.

В норме внутриклеточный глутатион подавляет выработку медиаторов воспаления и препятствует прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций. Снижение содержания глутатиона сопровождается нарушением функции сурфактанта и усилением активности провоспалительных цитокинов. Существуют данные, что применение АЦ за счет его антиоксидант-

ных свойств снижает частоту обострений ХОЗЛ [16,22,25]. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования рONCUS, пациенты с ХОЗЛ принимали АЦ в течение трех лет. Выявлено замедление снижения ОФВ1 и ЖЕЛ, особенно у больных с тяжелым течением заболевания [13].

За счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани, данный препарат обладает также противовоспалительным действием [9].

Еще одно важное преимущество применения АЦ отмечено С.Н. Zheng и соавт. Исследовано влияние мукорегулирующих средств карбоксиметилцистеина и АЦ на адгезивные свойства бактерии *Moraxella catarrhalis* по отношению к клеткам фарингеального эпителия. При применении этих препаратов адгезивные свойства *M. catarrhalis* дозозависимо снижались — максимально на 57% от начальных. Эти результаты позволяют сделать заключение, что дополнительным фактором, влияющим на эффективность лечения АЦ пациентов с острыми и хроническими респираторными заболеваниями, является свойство препарата ингибировать адгезию бактерий на эпителии дыхательных путей и их колонизацию [23].

Известно, что курение — тяжелый антропогенный фактор оксидативного стресса, провоцирует повышение концентрации свободных радикалов. Окислительные процессы ведут к изменениям локального иммунного ответа, повышают риск инфекций. Сигаретный дым, являющийся главным источником окислителей, активирует приток нейтрофилов и макрофагов в бронхи. Исследования показали, что использование АЦ особенно эффективно у курящих пациентов, поскольку в очаге воспаления он не только связывает и нейтрализует свободные радикалы, но и позволяет восстановить защитные функции макрофагов (особенно фагоцитарную активность), частично утраченные вследствие воспаления, вызванного курением [11].

Одним из свойств целого ряда болезнетворных микроорганизмов является способность вырабатывать токсины, нарушающие кислотно-щелочное равновесие в тканях и провоцирующие воспалительную реакцию. Токсины провоцируют оксидативный стресс, который приводит к снижению тканевого содержания SH-групп. Поставляя тиоловые группы,

АЦ препятствует окислительному повреждению тканей и оказывает антиоксидантное действие, тесно связанное с антиоксидантным эффектом препарата. Накопление глутатиона также позволяет обезвреживать многочисленные токсины.

**Ацетилцистеин обладает выраженной неспецифической антиоксидантной активностью — препарат эффективен при отравлениях различными органическими и неорганическими соединениями.** Тиоловые группы препарата позволяют обезвреживать альдегиды, фенолы, акролеин (основной токсин пережаренного масла, токсин, содержащийся в сигаретном дыме). Своевременное использование АЦ при отравлении парацетамолом необходимо для стимуляции образования глутатиона в печени, что предупреждает развитие ее некроза [10].

Препараты АЦ назначают внутрь после еды в суточной дозе для взрослых и подростков старше 14 лет 400–600 мг, разделенной на 2–3 приема. Действие его начинается через 30–60 минут и продолжается 2–4 часа. Для усиления эффекта следует выпивать большое количество жидкости, например, минеральной воды без газа.

Ацетилцистеин при приеме внутрь практически сразу полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Из-за высокого эффекта «первого прохождения» через печень биодоступность препарата очень низкая — около 10%. Метаболизируется в печени в фармакологически активный метаболит — цистеин, а также в диацетилцистеин, цистин и различные смешанные дисульфиды. Связывание АЦ с белками плазмы крови составляет примерно 50%. Максимальная концентрация активного метаболита в крови определяется при применении внутрь через 1–3 часа и составляет 2 мкмоль/л [21]. Ацетилцистеин выводится с мочой практически исключительно в виде неактивных метаболитов (неорганических сульфатов, диацетилцистеина). Нарушение функции печени приводит к увеличению концентрации активного метаболита, что может занимать до 8 часов, поскольку скорость выведения АЦ в основном определяется печеночной биотрансформацией.

Ошибкой считается прием АЦ перед сном, так как положение лежа является, по своей сути, дренажным, и после приема муколитика мокрота начинает активно отходить с помощью кашля. В итоге у пациента будет беспокойный сон и, как следствие, плохое самочувствие.

Рекомендуется принять муколитик за 3–4 часа до сна (ориентировочно до 18.00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту.

Ацетилцистеин в редких случаях способен оказывать избыточный разжижающий эффект из-за чрезмерного уменьшения вязкости и эластичности бронхиальной слизи, что может вызвать синдром так называемого «затопления легких» (особенно у лиц старшей возрастной группы и детей) и даже потребовать активного отсасывания мокроты. Этот эффект может развиваться при нарушении у пациента мукоцилиарного транспорта, слабом кашлевом рефлексе, при нерациональном использовании муколитических препаратов. Недопустимо назначать АЦ одновременно с противокашлевыми средствами: из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасность застоя мокроты.

Следует с осторожностью назначать АЦ больным бронхиальной астмой из-за возможного развития бронхоспазма. Препарат не рекомендуется использовать при кровохарканьи.

Так как АЦ уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов и тетрациклина, их следует принимать не ранее чем через два часа после приема внутрь муколитика.

Одновременный прием АЦ и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего действия последнего. В случае необходимости приема этих препаратов, у пациента следует контролировать артериальное давление (возможна гипотензия) и предупредить его о возможности возникновения головной боли. На фоне назначения больших доз АЦ возможно снижение протромбинового времени.

Безопасность препарата доказана, так как действующее вещество — натуральное производное природной аминокислоты, хотя и является химически синтезированным соединением.

Ацетилцистеин хорошо переносится, но иногда при приеме препарата могут наблюдаться тошнота, рвота, изжога — разжижение слизи в желудке устраняет ее защитное действие, что может привести, например, к обострению язвенной болезни. В подобных случаях препарат рекомендуется использовать в меньших дозах и преимущественно в виде ингаляций [2].

При острых респираторных заболеваниях целесообразно назначать АЦ **в первые часы** с целью уменьшения адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов, быстрого разжижения мокроты, улучшения ее реологических свойств, облегчения удаления мокроты из бронхиального дерева. Нормализация мукоцилиарного транспорта способствует санации и восстановлению системы местной защиты (барьерной и иммунной функции) дыхательного тракта, повышению содержания секреторного иммуноглобулина А. Назначая препарат при появлении первых симптомов ОРВИ или острого бронхита, можно предотвратить развитие мукостаза и все патологические явления, связанные с ним. Быстро перевести сухой непродуктивный кашель во влажный и продуктивный — цель раннего назначения АЦ. Продолжительность приема препарата составляет 5–7 дней. При хронической бронхолегочной патологии, сопровождающейся обтурацией просвета бронхов вязкой слизисто-гнойной мокротой, АЦ следует принимать более длительное время. В частности, при ХОЗЛ курс лечения обычно составляет 2–3 недели. При муковисцидозе АЦ входит в состав базисной терапии и принимается больными пожизненно по индивидуальной схеме [4].

**Таким образом, АЦ является одним из наиболее активных муколитических препаратов. Он выгодно отличается от других муколитиков, что связано не только с его основными положительными свойствами (уменьшение вязкости и улучшение дренажа мокроты), но и с наличием ряда дополнительных свойств. Прежде всего это средство с доказанной антиоксидантной и детоксикационной активностью, что позволяет эффективно уменьшать воспаление в бронхах, снижать тяжесть течения заболеваний и минимизировать частоту обострений. Ацетилцистеин является перспективным препаратом для лечения не только острых и хронических бронхолегочных заболеваний, которые сопровождаются развитием мукостаза, но и для предупреждения неблагоприятных воздействий ксенобиотиков, промышленной пыли, курения.**

*Информация для специалистов сферы охраны здоровья*

4-98-СНД-ОТС-0917

## ЛИТЕРАТУРА

- Ивашев М.Н. Клиническая фармакология ацетилцистеина / М.Н. Ивашев, А.В. Сергиенко // Успехи современного естествознания. — 2013. — №5. — С. 116—117.
- Клячкина И.Л. Мукоактивные препараты / И.Л. Клячкина, А.И. Синопальников // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: руководство для практикующих врачей / под общ. ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд. — Москва: Литерра, 2013. — С. 103—117.
- Мукоактивная терапия / под. ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. — Москва: Атмосфера, 2006. — 127 с.
- Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации / под. ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — Москва: МГНЦ, 2011. — 124 с.
- Синопальников А.И. Кашель / А.И. Синопальников, И.Л. Клячкина. — Москва: МИА, 2013. — 168 с.
- Чучалин А.Г. Кашель / А.Г. Чучалин, В.Н. Абросимов. — Москва: Эхо, 2012. — 128 с.
- Andersen L.W. The role of N-acetylcystein administration on the oxidative response of neutrophils during cardiopulmonary bypass / L.W. Andersen, J. Thiis, A. Kharazmi // Perfusion. — 1995. — Vol.10(1). — P.21—26.
- Balsamo R. Mucoactive drugs / R. Balsamo, L. Lanata, C.G. Egan // Eur. Respir. Rev. — 2010. — Vol.19(116). — P. 127—133.
- Barnes P.J. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases / P.J. Barnes, I.M. Adcock, K. Ito // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol.25(3). — P.552—563.
- Bennet P.N. Clinical Pharmacology / P.N. Bennet, M.J. Brown. — 10th ed. — 2008 — P. 132.
- Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial / M. Decramer, M. Rutton-van Molken, P. N. Dekhuijzen [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol.365(9470). — P.1552—1560.
- ERS Task Force. ERS guidelines on the assessment of cough / A.H. Morice, G.A. Fontana, M.G. Belvisi [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P.1256—1276.
- High-dose N-acetylcysteine in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / R. Zuin, A. Palamidese, R. Negrin [et al.] // Clin. Drug Investig. — 2005. — Vol.25(6). — P. 401—408.
- Kardos P. Management of cough in adults / P. Kardos // Breathe. — 2010. — Vol.7(2). — P.123—133.
- Louis R. How to approach a chronic cough / R. Louis // Rev. Med. Liege. — 2017. — Vol.72(2). — P.106—110.
- Millea P.J. AT-Acetylcysteine: multiple clinical applications / P.J. Millea // Am. Fam. Physician. — 2009. — Vol.80(3). — P.265—269.
- Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels (review) / I. Cacciatore, C. Cornacchia, F. Pinnen [et al.] // Molecules. — 2010. — Vol.15. — P.1242—1264.
- Recommendations for the management of cough in adults / A. Morice, L. McGarvey, I. Pavord [et al.] // Thorax. — 2006. — Vol.61, Suppl.1. — P.1—24.
- Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases / D. F. Rogers // Respir. Care. — 2007. — Vol.52(9). — P. 1176—1193.
- Sheffner A.I. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solution by a new mucolytic agent, N-acetylcysteine / A.I. Sheffner // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1963. — Vol.106. — P.298—310.
- The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid / O.I. Aruoma, B. Halliwell, B.M. Hoey [et al.] // Free Radic. Biol. Med. — 1989. — Vol.6(6). — P.593—597.
- The effect of N-acetylcysteine on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review / K. Fowdar, H. Chen, Z. He [et al.] // Heart Lung. — 2017. — Vol.46(2). — P.120—128.
- The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of Moraxella catarrhalis to human pharyngeal epithelial cells / C.H. Zheng, K. Ahmed, N. Rikicomi [et al.] // Microbiol. Immunol. — 1999. — Vol.43(2). — P. 107—113.
- Towards understanding and managing chronic cough / I. Satia, H. Badri, B. Al-Shekkly [et al.] // Clin. Med. — 2016. — Vol.16, Suppl. 6. — P.92—97.
- Tse H.N. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease / H.N. Tse, C.Z. Tseng // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2014. — Vol.6(9). — P.825—836.

## Сведения об авторах:

**Бенца Татьяна Михайловна** — д.мед.н., проф. каф. терапии терапевтического факультета НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, Дорогожицкая, 9. Статья поступила в редакцию 04.09.2017 г.