

УДК 615.233:616.31-074:612.017-092.4

Ю.В. Марушко, Т.В. Гищак, С.І. Єсіпова, О.В. Долинна, Т.В. Іовіца

Ефективність і безпечність застосування інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну в 3% розчині NaCl у клінічній практиці (огляд літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 120-126. doi 10.15574/SP.2022.126.120

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Yesipova SI, Dolynna OV, Iovitsa TV. (2022). Efficacy and safety of inhalation 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution in clinical practice (literature review).

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 120-126. doi 10.15574/SP.2022.126.120.

Узагальнено дані літератури з використання N-ацетилцистеїну та його комбінації з 3% розчином NaCl (ФЛУ-АЦИЛ бронхо) у клінічній практиці. Дані досліджень свідчать, що N-ацетилцистеїн на сьогодні є ефективним у лікуванні респіраторних захворювань завдяки мультимодальному впливу на органи дихання та імунну систему. Гіпертонічний (3%) розчин NaCl потенціює дію N-ацетилцистеїну в разі інгаляційного введення і дає змогу досягти гарних результатів лікування гострих і хронічних захворювань органів дихання за оптимальний час.

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Одна ампула 5 мл містить 300 мг NAC, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 150 мг гіпертонічного розчину NaCl, який забирає воду з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний шляхом осмосу та збільшує частку води в бронхіальному секреті, розріджує його і таким чином полегшує його видалення. Поєднання NAC з гіпертонічним розчином NaCl створює синергію і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ. Ця комбінація проявляє муколітичну, протибіоплівкову, протівірусну, антиоксидантну, протизапальну та імуномодулюючу дію, завдяки чому є перспективною в умовах пандемії SARS-CoV-2.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: N-ацетилцистеїн, лікування, інгаляції.

Efficacy and safety of inhalation 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution in clinical practice (literature review)

Yu.V. Marushko, T.V. Hyshchak, S.I. Yesipova, O.V. Dolynna, T.V. Iovitsa

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article summarizes the literature on the use of N-acetylcysteine and its combination with 3% NaCl solution (FLU-ACYL broncho) in clinical practice. Studies show that N-acetylcysteine is currently effective in the treatment of respiratory diseases due to its multicomponent effects on the respiratory system and the immune system. Hypertonic (3%) NaCl solution potentiates the action of N-acetylcysteine by inhalation and allows to achieve good results in the treatment of acute and chronic respiratory diseases in the optimal time.

One of the well-known in Ukraine products for fast and effective evacuation of viscous sputum is FLU-ACIL broncho, sterile solution for nebulizer and instillation. One 5 ml ampoule contains 300 mg of NAC, which has a mucolytic effect in direct contact with mucus, and 150 mg of hypertonic NaCl solution, which draws water from the intracellular space into the extracellular space by osmosis and increases the proportion of water in the bronchial secretion, dilutes it and thus facilitates its removal. The combination of NAC with hypertonic NaCl solution creates synergy and allows to obtain optimal treatment results with minimal side effects. This combination has mucolytic, anti-film, antiviral, antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects, making it promising in a pandemic SARS-CoV-2.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: N-acetylcysteine, treatment, inhalation.

N-ацетилцистеїн (NAC) відомий як муколітик понад 50 років, але досі його застосування в клінічній практиці не втратило актуальності. І навіть більше, останнім часом зацікавленість клініцистів і науковців до цієї сполуки зростає. Це обумовлено як високою ефективністю, так і широким спектром дії (мультимодальністю) NAC, що дає змогу застосувати його при різних патологічних станах.

Передусім важливе значення має потужна муколітична дія цієї сполуки. Дія NAC на в'язкі секрети обумовлена прямим муколітичним ефектом, який полягає в здатності NAC розривати зв'язок між двома атомами сірки (дисульфідні зв'язки) у мукополісахаридах мокротиння, що призводить до порушення його структури

та зниження в'язкості [1,2]. NAC розріджує мокротиння, полегшує його виділення, сприяє відхаркуванню і зменшує вираженість запальних явищ. Тому показаннями для застосування NAC як муколітичного засобу є захворювання дихальних шляхів, що супроводжуються порушенням евакуації секрету.

На сьогодні накопичено значну доказову базу, що підтверджує ефективність і безпечність застосування NAC як муколітичного засобу, зокрема в дітей. Так, оцінку ефективності та безпечності застосування NAC у лікуванні гострих інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів у дітей без хронічних бронхолегеневих захворювань наведено в Кокранівському систематичному огляді (останнє оновлення у 2013 р.).

Показано, що NAC має високий профіль безпечності в дітей віком від 2 років [3] і є ефективним муколітиком навіть при невідкладних станах зі значними порушеннями вентиляції [4].

Проте інтерес саме до цього муколітичного засобу обумовлений також наявністю в NAC низки додаткових терапевтичних ефектів, що посилює його ефективність у лікуванні бронхолегеневих захворювань. Зокрема, підтверджено антиоксидантні і протизапальні властивості NAC [5]. Антиоксидантний потенціал NAC складається з двох компонентів. По-перше, показано, що препарат володіє прямим антиоксидантним ефектом, оскільки вступає в хімічну реакцію і нейтралізує вільні радикали. Доведено здатність NAC відновлювати ключові клітинні молекули, пошкоджені окисненням [6,7]. По-друге, встановлено, що NAC має потужний антиоксидантний ефект, пов'язаний з вивільненням у процесі метаболізму амінокислоти L-цистеїн, що надалі перетворюється на глутатіон, – найважливіший внутрішньоклітинний антиоксидант. Активність NAC загалом прирівнюють до активності глутатіону [8].

Виражений антиоксидантний ефект збільшує значення NAC у лікуванні запальних захворювань дихальних шляхів, оскільки оксидативний стрес, зумовлений надмірним утворенням вільних радикалів при запаленні, розглядається як найважливіший патогенетичний механізм uszkodження респіраторної системи [9,10].

На окрему увагу заслуговує наявність у NAC здатності перешкоджати утворенню та руйнуванню бактеріальних біоплівки, що стає особливо актуальним в епоху антибіотикорезистентності [1–13].

Зростає кількість доказів, які підтверджують протимікробну та антибіоплівкову активність NAC щодо багатьох респіраторних патогенів, у тому числі збудників таких родів і окремих видів: *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* і *Klebsiella* [5,14,15]. Доведено, що NAC пригнічує утворення біоплівок бактеріями і грибами, а також дозозалежно руйнує зрілі біоплівки. Унаслідок руйнування матриксу біоплівки NAC сприяє проникненню антибактеріальних препаратів у глибокі шари біоплівок та суттєво підвищує ефективність лікування бактеріальних інфекцій [12]. У ряді клінічних досліджень показано, що в разі застосування NAC у комплексі з антибактеріальними препаратами підвищується

ефективність терапії при інфекціях дихальних шляхів і ЛОР-органів [11,16].

Як виявилось, ефективність застосування NAC при бронхоектатичній хворобі багато в чому обумовлена впливом препарату на біоплівки [11]. А при туберкульозі додавання NAC до терапії сприяє зменшенню розмірів інфільтратів [17] і зниженню смертності від усіх причин протягом 90 діб після госпіталізації [18].

Завдяки комплексному впливові на організм сьогодні NAC розглядають як потенційну додаткову терапію при коронавірусній хворобі, враховуючи сприятливе співвідношення ризику та користі та його вплив на синтез глутатіону, поліпшення імунної функції та модуляцію запальної реакції [10,19].

В експериментальних дослідженнях *in vitro* показано, що NAC не тільки підвищує антиоксидантну здатність організму, що має важливе значення для боротьби з вірусними агентами, але й безпосередньо перешкоджає реплікації деяких вірусів, а також пригнічує експресію прозапальних цитокінів у клітинах, інфікованих вірусами. Передусім це підтверджено щодо вірусів грипу [20,21], респіраторно-синцитіального вірусу [6], ВІЛ [22] і SARS-CoV-2 [19,23].

К.К. Wong та співавтори [19] запропоновано декілька лікувальних механізмів NAC при інфекції SARS-CoV-2 (рис.).

NAC може виступати в якості потенційного терапевтичного підходу для блокування активності NF-κB і усунення синдрому цитокінового шторму та респіраторного дистресу в пацієнтів, які страждають на пневмонію при інфекції SARS-CoV-2 [21,24–28]. Крім того, NAC може бути корисним як агент, що пригнічує активність еластази і, як наслідок, знижує рівень D-димеру, вірогідність емфізематозних ускладнень і легеневої кровотечі при тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV-2 [29,30].

В огляді К.К. Wong та співавторів [19] наведено дані про антиоксидантний ефект N-ацетилцистеїну, який послаблює окисний стрес і запальну реакцію при COVID-19, через посилення сигнальних функцій толл-подібного білка рецептора 7 і мітохондріального протівірусного сигнального білка.

Ефективність NAC при інфекції SARS-CoV-2 вже підтверджено в окремих клінічних випадках [31,32] і буде показано найближчим часом із певним рівнем доказовості, оскільки в цьому напрямку проводиться низка клінічних досліджень [21,33,34].

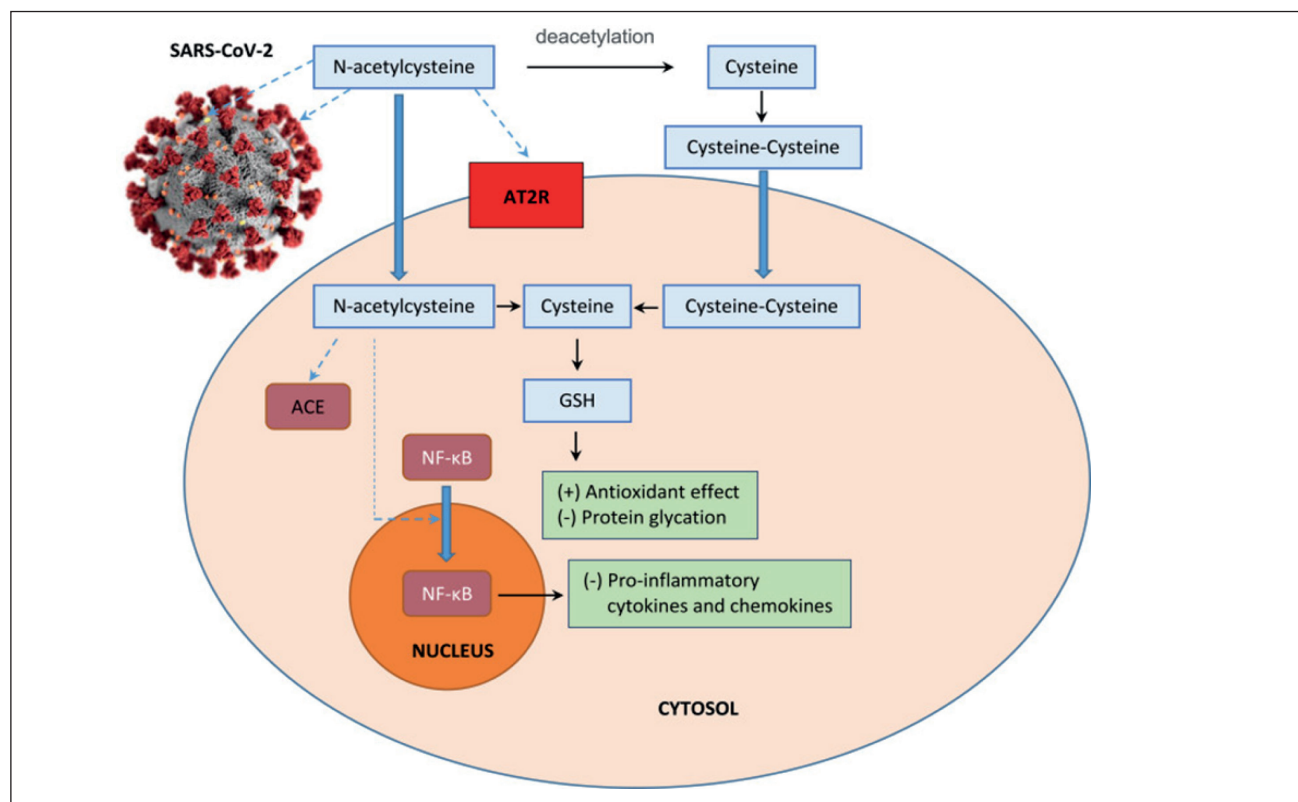


Рис. Схематичне зображення можливих ефектів N-ацетилцистеїну при інфекції SARS-CoV-2. (За даними К.К. Wong та співавторів [19]). N-ацетилцистеїн може пригнічувати білок оболонки (E) і білок spike (S) вірусу, знижувати зв'язування з рецептором ангіотензину II (AT2R), інгібувати ангіотензин-перетворюючий фермент (ACE), індукувати ендогенний синтез глутатіону (GSH), знижувати глікацію внутрішньоклітинних білків, а також запобігати ядерній транслокації NF-κB, яка пригнічує продукцію прозапальних медіаторів і цитокінів

Крім традиційних ентерального і парентерального застосування, існують схеми місцевого застосування розчинів NAC. Серед них інтраназальне введення розчинів NAC у лікуванні риніту (як інфекційного, так і алергічного) і синуситу. Переваги місцевої терапії пояснюються муколітичною активністю NAC, здатністю відновлювати поверхневу циліарну активність назального епітелію та модуляцією запальної відповіді, яка є центральною в механізмі імунного захисту слизової оболонки носа [35–37].

Слід також враховувати гарний ефект ендотрахеального введення NAC при бронхоскопічній санації в пацієнтів із в'язким харкотинням [4].

Водночас серед методів, здатних оптимально підводити NAC у вогнище запалення в дихальній системі, актуальним є інгаляційний. Основною перевагою аерозольтерапії є можливість досягнення швидкої та ефективної лікувальної дії із застосуванням відносно невеликої дози лікарського препарату, а також значного зниження негативного системного ефекту та лікарських взаємодій [38,39].

Виявлено, що небулайзерні інгаляції NAC можуть послабити легеневий фіброз [40], а інгаляції NAC у комбінації з гепарином і альбутеро-

лом сприяють скороченню тривалості штучної вентиляції легень [41].

Ефективність NAC як муколітика в разі інгаляційного застосування підтверджено в значній кількості хворих із порушеною бронхіальною секрецією, з в'язким густим мокротинням; засіб визнано вискоелективним і таким, що значно полегшує відходження мокротиння [2,4,42]. При легеневій патології інгаляційному шляху введення NAC надають перевагу порівняно з іншими шляхами [43,44].

Схеми перорального та внутрішньовенного введення NAC пов'язані з такими побічними явищами, як діарея, нудота, блювання та реакції гіперчутливості від легкого до помірного ступеня, такі як кропив'янка, висип та ангіоневротичний набряк [45]. Блювання після внутрішньовенного застосування зареєстровано приблизно в 11% пацієнтів у разі застосування в дозах 150 мг/кг, крім того, в одного пацієнта виникла анафілактична реакція [2]. Пацієнтам з атопією в анамнезі (астма та алергія) рекомендовано отримувати профілактичний антигістамінний препарат за 15 хвилин до введення NAC для усунення надмірного ризику побічних реакцій [46].

Оскільки НАС володіє антикоагулянтними властивостями, то його слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями згортання крові [47]. Необхідно бути обережним із застосуванням НАС пацієнтам, які отримують нітрогліцерин, оскільки це може спричинити гіпотензію [48]. При цьому наявність побічних явищ при інгаляції НАС прямо корелює з концентрацією інгаляційного розчину. Показано, що 3 мл 20% НАС з 3 мл нормального фізіологічного розчину викликає бронхоспазм. Зменшення концентрації НАС до 4% сприяє значному поліпшенню переносимості лікарського засобу [49].

Незначним обмеженням застосування інгаляційної форми НАС є сірчаний запах розчину, що може спричинити відмову деяких пацієнтів від інгаляційної терапії НАС, хоча такі ситуації зустрічаються рідко.

Визнано, що небулайзерний НАС у дітей з бронхіолітом є ефективним завдяки зниженню тяжкості захворювання протягом 3–5 діб і призводить до більш ранньої виписки пацієнтів [50].

Нещодавно проведено дослідження, в якому порівнювали ефективність інгаляції амброксолу (група контролю) та аерозолу НАС (основна група) у лікуванні дітей із пневмонією, а також вплив цих засобів на імунну функцію та прогноз захворювання [51]. Встановлено, що час зникнення клінічних симптомів у дітей, які отримували інгаляційну терапію аерозолем НАС, був значно коротшим, ніж у контрольній групі, а загальний клінічний показник ефективності становив 94,83%, що було вище, ніж у контрольній групі (82,26%), ($p < 0,05$). Частота побічних реакцій у дослідній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній ($p < 0,05$). Рівень IgA та IgG в експериментальній групі був значно вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$).

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій. Одна ампула 5 мл містить 300 мг НАС, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 150 мг гіпертонічного розчину NaCl, який забирає воду з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний шляхом осмосу та збільшує частку води в бронхіальному секреті, розріджує його і таким чином полегшує його видалення. Поєднання НАС з гіпертонічним

розчином NaCl створює синергію і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ.

Гіпертонічний розчин NaCl, так само як і НАС, давно зарекомендував себе як муколітичний засіб [52–55]. Існує велика доказова база доцільності застосування цього засобу з огляду на зменшення кількості загострень захворювання, скорочення термінів лікування, поліпшення переносимості базисної терапії, підвищення ефекту від призначеної терапії. Виявлено антибактеріальну, протинабрякову дію гіпертонічного сольового розчину та його додаткову здатність руйнувати біоплівки, утворені синьогнійною паличкою [56].

Показано, що гіпертонічний розчин NaCl пригнічує віруси [57]. У дослідженні з вивчення впливу гіпертонічного сольового розчину на SARS-CoV-2 *in vitro* встановлено, що 1,2% розчин NaCl пригнічує реплікацію вірусу на 90% ($p < 0,0005$) і 1,5% розчин NaCl інгібує реплікацію вірусу на 100% ($p < 0,0005$) у клітинах Vero CCL-81 порівняно з 0,6% розчином NaCl [58].

Інгаляційне введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо показало гарну ефективність для профілактики загострень у пацієнтів із хронічним бронхітом [59]. Досліджували 60 пацієнтів віком 25–55 років із хронічним бронхітом у період ремісії, які мали в анамнезі мінімум одне загострення на рік протягом останніх трьох років. Порівнювали ефективність десятиденних інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо і амброксолу. Позитивного результату застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо досягли у 100% хворих після 10-добового курсу інгаляцій. Позитивного ефекту щодо характеру та структури мокротиння у хворих, які застосовували ФЛУ-АЦИЛ бронхо, досягли упродовж перших 3 діб лікування, що достовірно швидше, ніж у групі амброксолу (переважно з 3–4-ї доби терапії), ($p < 0,01$). У групі ФЛУ-АЦИЛ бронхо 100% пацієнтів мали позитивний ефект щодо симптомів кашлю протягом 10-добового курсу інгаляцій, при цьому у 40% із них – уже протягом перших 5 діб терапії. За даними Шкали задишки, кашлю і мокротиння (Breathlessness, cough and sputum scale – BCSS) та Шкали оцінки симптомів хронічного бронхіту (Chronic Bronchitis Symptoms Assessment Scale – CBSAS), у пацієнтів після 10-добового курсу застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо відмітили триваліший посттерапевтичний позитивний ефект щодо респіраторних симптомів порівняно з групою

амброксолу при достовірно кращих показниках об'єму форсованого видиху за першу секунду, пікової об'ємної швидкості видиху, приросту максимальної об'ємної швидкості ($p < 0,05$). Після 10-добового курсу інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо тривалість ремісії становила $70,4 \pm 5,99$ доби, що достовірно більше, ніж у групі амброксолу ($55,5 \pm 7,62$ доби) ($p < 0,01$). Отже, автори зазначають, що ФЛУ-АЦИЛ бронхо є засобом із високою клінічною ефективністю в пацієнтів із хронічним бронхітом, і вказують на доцільність застосування 10-добового курсу ФЛУ-АЦИЛ бронхо 1 раз на 3 місяці з метою цілорічної профілактики загострень хронічного бронхіту (1 раз на 3 місяці, 4 рази на рік).

Профілактичний ефект ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо розвитку загострень хронічного бронхіту може бути зумовлений подвійною антимікробною дією препарату. З одного боку, ацетилцистеїн має доведені механізми інгібування утворення біоплівки, з іншого — гіпертонічний солевий розчин формує несприятливі умови для утворення біоплівки і сприяє їхній механічній евакуації, що знижує вірогідність бактеріальної колонізації бронхів та розвитку загострень хронічного бронхіту.

Отже, сучасні дані літератури свідчать про широкі можливості застосування НАС при різних захворюваннях як бронхолегеневої, так і інших систем організму. При цьому 6% розчин НАС в інгаляційній формі, у тому числі в комбінації з гіпертонічним (3%) розчином NaCl, показує гарну ефективність і високий профіль безпечності, тому може бути препаратом вибору в пацієнтів із хронічним і гострим бронхітом, а також застосовуватися в дітей при респіраторних інфекціях із кашлем вже з дворічного віку.

Ми також маємо досвід застосування ФЛУ-АЦИЛ бронхо в дітей (віком від 2 до 18 років) у лікуванні різних захворювань дихальних шляхів (при гострих респіраторних вірусних інфекціях, грипі, бронхітах тощо) та відмічаємо разом із пацієнтами (або їхніми батьками) полегшення стану вже після перших інгаляцій. На сьогодні продовжуємо накопичувати клінічні спостереження та досліджувати позитивні ефекти ФЛУ-АЦИЛ бронхо в дітей, а результати плануємо опублікувати найближчим часом.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Wei J, Pang CS, Han J, Yan H. (2019). Effect of Orally Administered N-Acetylcysteine on Chronic Bronchitis: A Meta-analysis. *Advances in therapy*. 36 (12): 3356–3367.
- Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP et al. (2019). Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 8 (5): 111.
- Chalumeau M, Duijvestijn YC. (2013). Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5: CD003124.
- Brodier EA, Raithatha M, Kannan S, Karunasekara N. (2020). Use of nebulised N-acetylcysteine as a life-saving mucolytic in intensive care: A case report. *J Intensive Care Soc.* 21 (4): 296–298.
- Landini G, Di Maggio T, Sergio F, Docquier J-D, Rossolini GM, Pallecchi L. (2016). Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 60 (12): 7513–7517.
- Mata M, Sarrion I, Armengot M et al. (2012). Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One.* 7 (10): e48037–e48037.
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. (2013, Aug). The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta.* 1830 (8): 4117–4129.
- Zinatullina KM, Orekhova AV, Kasaikina OT, Khrameeva NP, Berezin MP, Rusina IF. (2021). N-Acetylcysteine is an effective analog of glutathione in reactions with reactive oxygen species. *Russ Chem Bull.* 70 (10): 1934–1938.
- Aldini G, Altomare A, Baron G et al. (2018). N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 52 (7): 751–762.
- Poe FL, Corn J. (2020). N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 143: 109862.
- Blasi F, Page C, Rossolini GM et al. (2016). The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 117: 190–197.
- Rasmussen K, Nikrad J, Reilly C, Li Y, Jones RS. (2016). N-Acetyl-L-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Lett Appl Microbiol.* 62 (1): 30–38.
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2016). Utvorennia bioplivok pry respiratornii patolohii. Vplyv ambroksolu na bioplivky dykhalnykh shliakhiv (ohliad literatury). *Zdorove rebenka.* 2: 88–94. [Марушко ЮВ, Гишчак ТВ. (2016). Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури). *Здоров'я ребенка.* 2: 88–94].
- Rodríguez-Beltrán J, Cabot G, Valencia EY et al. (2015). N-Acetylcysteine Selectively Antagonizes the Activity of Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa* by an OprD-

- Mediated Mechanism. *Antimicrob Agents Chemother.* 59 (6): 3246–3251.
15. Domenech M, Garcia E. (2017). N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 61 (2): e01992–16.
 16. Babić I, Baudoin T, Trotić R, Bedeković V. (2017). Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 274 (3): 1351–1356.
 17. Mahakalkar SM, Nagrale D, Gaur S, Urade C, Murhar B, Turankar A. (2017). N-acetylcysteine as an add-on to Directly Observed Therapy Short-I therapy in fresh pulmonary tuberculosis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Perspectives in Clinical Research.* 8 (3): 132–136.
 18. Jeeraaumponwat T. (2019). N-acetylcysteine and mortality in hospitalized pulmonary tuberculosis infection. *European Respiratory Journal.* 54 (63): PA2958.
 19. Wong KK, Lee SWH, Kua KP. (2021). N-Acetylcysteine as Adjuvant Therapy for COVID-19 — A Perspective on the Current State of the Evidence. *J Inflamm Res.* 14: 2993–3013.
 20. Wu H, Song W, Gao X et al. (2014). Proteomics study of N-acetylcysteine response in H1N1-infected cells by using mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 28 (7): 741–749.
 21. Zhang RH, Li CH, Wang CL, et al. (2014). N-acetyl-L-cystine (NAC) protects against H9N2 swine influenza virus-induced acute lung injury. *Int Immunopharmacol.* 22 (1): 1–8.
 22. Scheffel MJ, Scurti G, Wyatt MM, Garrett-Mayer E, Paulos CM, Nishimura MI. (2018). N-acetyl cysteine protects anti-melanoma cytotoxic T cells from exhaustion induced by rapid expansion via the downmodulation of Foxo1 in an Akt-dependent manner. *Cancer Immunol Immunother.* 67: 691–702.
 23. Shi Z, Puyo CA. (2020). N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag.* 16: 1047–1055.
 24. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. (2020). Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Rep.* 30: 101063.
 25. Andreou A, Trantzis S, Filippou D, Sipsas N, Tsiodras S. (2020). COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo.* 34 (3): 1567–1588.
 26. Zhou N, Yang X, Huang A, Chen Z. (2021). The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19. *Curr Pharm Biotechnol.* 22 (12): 1584–1590.
 27. De Flora S, Balansky R., La Maestra S. (2020). Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal.* 34 (10): 13185–13193.
 28. Jorge-Aarón RM, Rosa-Ester MP. (2020). N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiology.* 15: 959–962.
 29. Singh P, Schwartz RA. (2020). Disseminated intravascular coagulation: a devastating systemic disorder of special concern with COVID-19. *Dermatol Ther.* 33 (6): e14053.
 30. George PM, Wells AU, Jenkins RG. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 8 (8): 807–815.
 31. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, Yarta K, Staniloae C, Williams M. (2020, Oct). Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 219: 108544.
 32. Liu Y, Wang M, Liu G, et al. (2020). Experience of N-acetylcysteine airway management in the successful treatment of one case of critical condition with COVID-19: a case report. *Medicine.* 99 (42): e22577.
 33. Assimakopoulos SF, Aretha D, Komninos D, Dimitropoulou D, Lagadinou M et al. (2021). N-acetyl-cysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond).* 53 (11): 847–854.
 34. Taher A, Lashgari M, Sedighi L, Rahimi-Bashar F, Poorolajal J, Mehrpooya M. (2021). A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Pharmacol Rep.* 73 (6): 1650–1659.
 35. Maffezzoni E, Notargiacomo M, Agostini S, Gelardi M. (2020). Efficacy of a nasal spray containing N-acetylcysteine in hypertonic solution in the treatment of nonallergic chronic rhinitis with goblet cell metaplasia. *J Biol Regul Homeost Agents.* 34 (6): 2345–2352.
 36. Macchi A, Terranova P, Castelnuovo P. (2012). Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 25 (1): 207–217.
 37. Kim D, Kim YH, Kwon S. (2018). Enhanced nasal drug delivery efficiency by increasing mechanical loading using hypergravity. *Sci Rep.* 8 (1): 168.
 38. McCarthy SD, González HE, Higgins BD. (2020). Future Trends in Nebulized Therapies for Pulmonary Disease. *Journal of Personalized Medicine.* 10 (2): 37.
 39. Dhanani J, Fraser JF, Chan HK, Rello J, Cohen J, Roberts JA. (2016). Fundamentals of aerosol therapy in critical care. *Crit. Care.* 20: 269.
 40. Hagiwara SI, Ishii Y, Kitamura S. (2000). Aerosolized administration of N-acetylcysteine attenuates lung fibrosis induced by bleomycin in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 225–231.
 41. McGinn KA, Weigartz K, Lintner A, Scalese MJ, Kahn SA. (2019). Nebulized Heparin With N-Acetylcysteine and Albuterol Reduces Duration of Mechanical Ventilation in Patients With Inhalation Injury. *J Pharm Pract.* 32 (2): 163–166.
 42. Otu A, Langridge P, Denning DW. (2018). Nebulised N-Acetylcysteine for Unresponsive Bronchial Obstruction in Allergic Brochopulmonary Aspergillosis: A Case Series and Review of the Literature. *J. Fungi.* 4: 117.
 43. Laguna TA, McNamara J, Zhang L, Demirel N. (2017). The effect of long term use of inhaled N-acetylcysteine on cystic fibrosis lung disease. C67. *Suppurative Lung Diseases In Children: A6142.* URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A6142.
 44. Schauble AL, Bisaccia EJ, Lee G, Nazr SZ. (2019). N-acetylcysteine for management of distal intestinal obstruction syndrome. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics: JPPT: The Official Journal of PPAG.* 24 (5): 390–397.
 45. Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HKR, et al. (2014). Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet.* 383 (9918): 697–704.

46. Daoud A, Dalhoff KP, Christensen MB, Bøgevig S, Petersen TS. (2020). Two-bag intravenous N-acetylcysteine, antihistamine pretreatment and high plasma paracetamol levels are associated with a lower incidence of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine. *Clin Toxicol.* 58 (7): 698–704.
47. Schwalfenberg GK. (2021). N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab.* 2021: 9949453.
48. Sansone RA, Sansone LA. (2011). Getting a knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. *Innovations in Clinical Neuroscience.* 8 (1): 10–14.
49. Masoompour SM, Anushiravani A, Tafaraj Norouz A. (2015). Evaluation of the Effect of Nebulized N-Acetylcysteine on Respiratory Secretions in Mechanically Ventilated Patients: Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* 40 (4): 309–315.
50. Naz F, Raza AB, Ijaz I, Kazi MY. (2014). Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 24 (6): 408–411.
51. Liu H, Wang W, Gao X. (2020). Comparison of the efficacy of ambroxol hydrochloride and N-acetylcysteine in the treatment of children with bronchopneumonia and their influence on prognosis. *Exp Ther Med.* 20 (6): 130.
52. Pogrebniak OO. (2016). Hipertonichniy rozchyn natriu khlorydu — prostyi ta efektyvnyi zasib u likuvanni osnovnykh zakhvoriuvan orhaniv dykhannia. *Liky Ukrainy.* 5–6 (201–202): 10–16. [Pogrebniak OO. (2016). Гіпертонічний розчин натрію хлориду — простий та ефективний засіб у лікуванні основних захворювань органів дихання. *Ліки України.* 5–6 (201–202): 10–16].
53. Heikkilä P, Korppi M. (2021). Hypertonic saline in bronchiolitis: an updated meta-analysis. *Archives of disease in childhood.* 106 (1): 102.
54. Huiberts A, Zweijpenning S, Pennings LJ et al. (2019). Outcomes of hypertonic saline inhalation as a treatment modality in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Eur. Resp. J.* 54 (1): 1802143.
55. Wark P, McDonald VM. (2018). Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews.* 9 (9): CD001506.
56. Michon A-L, Jumas-Bilak E, Chiron R, Lamy B, Marchandin H. (2014). Advances toward the Elucidation of Hypertonic Saline Effects on *Pseudomonas aeruginosa* from Cystic Fibrosis Patients. *PLoS ONE.* 9 (2): e90164.
57. Stathis C, Victoria N, Loomis K, Nguyen SA, Eggers M, Septimus E, Safdar N. (2021). Review of the use of nasal and oral antiseptics during a global pandemic. *Future Microbiol.* 16 (2): 119–130.
58. Machado RRG, Glaser T, Araujo DB et al. (2021, Sep 3). Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication by Hypertonic Saline Solution in Lung and Kidney Epithelial Cells. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 4 (5): 1514–1527.
59. Kochuieva MM, Hrek II, Rohozhyn AV, Kochuiev HI. (2021). Zastosuvannia inhaliatsiinykh zasobiv dlia znyzhennia chastoty zahostren khronichnoho bronkhitu. *Ukr. Med. Chasopys.* 4 (144); VII/VIII: 2–6. [Кочуева ММ, Грек ІІ, Рогожин АВ, Кочуєв ПІ. (2021). Застосування інгаляційних засобів для зниження частоти загострень хронічного бронхіту. *Укр. Мед. Часопис.* 4 (144); VII/VIII: 2–6].

Відомості про авторів:

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Гицак Тетяна Віталіївна — д.мед.н., проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Єсіпова Світлана Іванівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Долинна Ольга Віталіївна — к.мед.н., доц. каф. терапії №2 НМУ імені О. О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0002-3831-4713>.

Іовіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Стаття надійшла до редакції 17.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.