

УДК 615.233:616.31-074:612.017-092.4

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

Клінічна оцінка використання інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну у 3% розчині NaCl (ФЛУ-АЦИЛ бронхо) в лікуванні дітей з гострим бронхітом

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

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 126-132. doi 10.15574/SP.2022.127.126

For citation: Marushko YuV, Hyshchak TV, Iovitsa TV, Yesipova SI, Khomych OV. (2022). Clinical evaluation of the use of inhalation of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (Flu-Acyl Broncho) in the treatment of children with acute bronchitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 126-132. doi 10.15574/SP.2022.127.126.

Мета — запропонувати оптимізацію лікування гострого бронхіту в дітей шляхом введення інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо до терапії.

Матеріали та методи. Проведено відкрите, проспективне, багатоцентрове, не інтервентивне, порівняльне (з активним контролем) дослідження із двома терапевтичними групами. Узагальнено досвід терапії 45 дітей, які хворіли на гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості, віком 2–12 років. До основної групи залучено 30 дітей, які отримували в комплексному лікуванні інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо: 5 мл 2 рази на добу за 3–4 години до сну протягом 7–10 днів; до групи порівняння — 15 дітей, які отримували протягом 7–12 днів препарати ацетилцистеїну/амброксолу перорально. За потреби застосовано антипіретичну терапію ібупрофеном або парацетамолом. Термін від початку захворювання до участі в дослідженні — 2–4 доби. До дослідження не залучено дітей із супутніми гострими захворюваннями середнього вуха, гострим синуситом, гострими алергічними захворюваннями і дітей із симптомами обструкції. Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів проведено з використанням пакету прикладних програм «Statistica 6.0 for Windows».

Результати та висновки. Комплексне лікування гострого бронхіту в дітей із введенням інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій, має позитивний клінічний ефект, приводить до швидшого полегшення ($p < 0,01$) і зникнення ($p < 0,05$) кашлю порівняно з пероральними муколітиками. Додатковий протизапальний і муколітичний вплив інгаляційного способу введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизову оболонку носогорла поліпшує результати лікування дітей із супутньою до бронхіту гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів. Це проявляється в швидкій, порівняно з пероральними муколітиками, ліквідації нежиття ($p < 0,001$) і болю у горлі ($p < 0,05$).

Усі дослідження виконано відповідно до етичних принципів, прийнятих Гельсінською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP) щодо медичного дослідження, яке проводиться на людях. Отримано схвалення етичного комітету Дитячої клінічної лікарні №5 Святошинського району м. Києва.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гострий бронхіт, муколітики, діти, інгаляції.

Clinical evaluation of the use of inhalation of 6% N-acetylcysteine in 3% NaCl solution (Flu-Acyl Broncho) in the treatment of children with acute bronchitis

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

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to propose an optimization of treatment of acute bronchitis in children by introducing inhalation of FLU-ACIL broncho before therapy.

Materials and methods. An open, prospective, multicenter, non-interventional, comparative (with active control) study with two therapeutic groups was conducted. The experience of therapy of 45 children with moderate acute bronchitis aged 2–12 years old was summarized. The main group included 30 children who received inhalation of Flu-Acyl Broncho in the complex treatment: 5 ml 2 times a day 3–4 hours before bedtime for 7–10 days; the comparison group included 15 children who received oral acetylcysteine/ambroxol for 7–12 days. If it is necessary, antipyretic therapy with ibuprofen or paracetamol was used. The period from the onset of the disease to participation in the study was about 2–4 days. The study did not include children with concomitant acute middle ear diseases, acute sinusitis, acute allergic diseases and children with symptoms of obstruction.

The results of examination and treatment of patients were analyzed using the software package «Statistica 6.0 for Windows».

Results and conclusions. Comprehensive treatment of acute bronchitis in children with the administration of the inhalation of Flu-Acyl Broncho, sterile solution for nebulizer and instillation, has a positive clinical effect, leads to faster relief ($p < 0,01$) and disappearance ($p < 0,05$) of cough compared to oral mucolytics. The additional anti-inflammatory and mucolytic effect of the inhalation route of administration of Flu-Acyl Broncho on the nasopharyngeal mucosa improves the results of treatment of children with concomitant acute respiratory pathology of the upper respiratory tract. This is manifested in faster, compared to oral mucolytics, elimination of rhinitis ($p < 0,001$) and sore throat ($p < 0,05$). All studies were performed in accordance with the ethical principles adopted by the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice (GCP) for medical research conducted on human subjects. Approval was obtained from the ethics committee of the Children's Clinical Hospital No. 5 of Sviatoshynskiy district of Kyiv.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: acute bronchitis, mucolytics, children, inhalation.

Гострі респіраторні захворювання — одна із найчастіших причин звернення дорослих і дітей до лікаря. Серед усіх гострих захворювань дихальної системи гострий бронхіт посідає провідне місце. Основними етіологічними факторами гострого бронхіту є віруси: риновірус, ентеровірус, вірус грипу, парагрипу, метапневмовірус людини;

респіраторно-синтиціальний вірус, коронавіруси [2]. Бактерії виявляються в 1–10% випадків гострого бронхіту [2,13]. Тому в лікуванні гострих бронхітів на перше місце постають патогенетична і симптоматична терапія, спрямовані на зменшення симптомів інтоксикації, лікування надсадного кашлю і запальних змін слизової оболонки бронхів [14].

Серед патогенетичних засобів, спрямованих на полегшення відходження з бронхів в'язкого харкотиння, добре зарекомендували себе такі муколітичні препарати, як амброксол і N-ацетилцистеїн [2,8,10,12–15].

Крім муколітичного, у N-ацетилцистеїну виявлено антиоксидантний, антибактеріальний [28], протівірусний [27] і протизапальний ефекти [6]. Доведено, що внаслідок застосування муколітиків підвищується концентрація антибіотиків у бронхіальному секреті та паренхімі легень за умови їх спільного застосування [23].

У разі перорального застосування ефективність амброксолу і N-ацетилцистеїну приблизно однакова [5]. Вони мають хороший профіль безпечності, хоча в деяких груп пацієнтів їх слід застосовувати з обережністю [26]. Переважними побічними явищами за перорального застосування амброксолу і N-ацетилцистеїну є нудота, блювання, алергічні реакції, які зустрічаються в 1–3% хворих [3,5].

Водночас слід враховувати, що за перорального застосування біодоступність муколітиків невисока, і в лікарській практиці часто перевага надається інгаляційному шляху введення препарату. Основною перевагою аерозольотерапії є можливість досягнення швидкої та ефективної лікувальної дії із застосуванням відносно невеликої дози лікарського препарату та значного зниження негативного системного ефекту та лікарських взаємодій [18].

Виявлено, що небулайзерні інгаляції N-ацетилцистеїну можуть поліпшити насичення крові киснем [17], послабити легеневої фіброз [4], сприяти скороченню тривалості штучної вентиляції легень [19].

Ефективність N-ацетилцистеїну як муколітика за інгаляційного застосування підтверджена на великій кількості хворих із порушеною бронхіальною секрецією, із в'язким густим мокротинням. Препарат визнаний як високоефективний завдяки здатності значно полегшувати відходження мокротиння [1,22,25].

Більшість авторів відмічають нормальну переносимість інгаляційної форми N-ацетилцистеїну, вказуючи на можливість бронхоспазму за високих концентрацій препарату в інгаляційному розчині [16].

Незначним обмеженням застосування інгаляційної форми N-ацетилцистеїну є сірчаний запах розчину, що може спричинити відмову деяких пацієнтів від інгаляційної терапії з ви-

користанням цього препарату, хоча такі ситуації зустрічаються рідко.

Визнано, що небулайзерний N-ацетилцистеїн у дітей з бронхіолітом є ефективним завдяки зниженню клінічної оцінки тяжкості протягом 3–5 діб і сприяє більш ранній виписці пацієнтів [21].

Нещодавно проведено дослідження, в якому порівнювали ефективність інгаляції амброксолу (група контролю) та аерозолу N-ацетилцистеїну (основна група) у лікуванні дітей з пневмонією, а також вплив цих засобів на імунну функцію та прогноз захворювання [9]. Встановлено, що час зникнення клінічних симптомів у дітей, які отримували інгаляційну терапію аерозолем N-ацетилцистеїну, був значно коротшим, ніж у контрольній групі, а загальний клінічний показник ефективності становив 94,83%, що вище, ніж у контрольній групі (82,26%), ($P < 0,05$). Частота побічних реакцій у дослідній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній ($P < 0,05$).

Одним із добре відомих в Україні засобів для швидкої і продуктивної евакуації в'язкого мокротиння є ФЛУ-АЦИЛ бронхо в розчині для небулайзера. Він складається з 6% N-ацетилцистеїну, що чинить муколітичну дію при безпосередньому контакті зі слизом, та 3% 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 та усуває набряк. Поєднання N-ацетилцистеїну з гіпертонічним розчином NaCl потенціює дію кожного з компонентів і дає змогу отримати оптимальні результати лікування за мінімальних побічних явищ [7].

Інгаляційне введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо показало гарну ефективність у пацієнтів не тільки з гострим бронхітом, а також для профілактики загострень хронічного бронхіту [7]. Автори вказують на доцільність застосування 10-добового курсу ФЛУ-АЦИЛ бронхо 1 раз на 3 місяці з метою цілорічної профілактики загострень хронічного бронхіту. Профілактичний ефект ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо розвитку загострень хронічного бронхіту може бути зумовлений подвійною протизапальною, антиоксидантною та антимікробною дією засобу. З одного боку, N-ацетилцистеїн має доведені механізми інгібування утворення біоплівки, пряме блокування вільних радикалів (актив-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів із гострим бронхітом

Ознака	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15
Вік; роки, M±m	5,8±0,5	5,9±0,5
Риніт, абс. (%)	27 (90)	13 (86,7)
Біль у горлі на момент госпіталізації, абс. (%)	21 (70)	9 (60,0)
Лихоманка, абс. (%)	26 (86,7)	12 (80,0)
Малопродуктивний кашель, абс. (%)	24 (80,0)	13 (86,7)
Продуктивний кашель, абс. (%)	6 (20,0)	2 (13,3)
Сухі хрипи, абс. (%)	6 (20,0)	4 (26,7)
Різнокаліберні вологі хрипи, абс. (%)	24 (80,0)	10 (66,7)

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові в дітей з гострим бронхітом

Показник крові	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15
WBC (лейкоцити, абс.)	8,2±0,6	6,8±0,5
LIM (лімфоцити, абс.)	2,4±0,2	2,3±0,2
WBC/LIM	3,8±0,3	3,3±0,4
MID (еозинофіли+базофіли, абс.)	0,62±0,07	0,46±0,06
GRA (нейтрофіли, абс.)	5,1±0,5	4,1±0,5
RBC (еритроцити, абс.)	4,7±0,1	4,6±0,1
HGB (гемоглобін), г/л	131,5±2,4	129,3±2,3
RDW-CV (ширина розподілу еритроцитів, %)	15,5±0,2	15,6±0,2
RDW-SD (ширина розподілу еритроцитів, fl)	44,8±0,3	45,0±0,2
PLT (тромбоцити, абс.)	302,9±7,7	304,7±17,0
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	8,3±0,6	11,5±2,0
Паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули ліворуч, кількість дітей, абс. (%)	7 (23,3)	3 (20,0)

них форм кисню) та протизапальну дію [7,27], з іншого — гіпертонічний сольовий розчин формує несприятливі умови для утворення біоплівки та сприяє їхній механічній евакуації і також має доведену протизапальну активність. Це знижує імовірність бактеріальної колонізації бронхів та розвитку загострень хронічного бронхіту [7,24].

Водночас ця недостатньо досліджена ефективність інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо щодо лікування бронхолегеневої патології в дітей.

Мета дослідження — запропонувати оптимізацію лікування гострого бронхіту в дітей шляхом введення інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо до терапії.

Матеріали та методи дослідження

Проведено відкрите, проспективне, багатопроцентрове, не інтервентивне, порівняльне (з активним контролем) дослідження з двома терапевтичними групами. Узагальнено досвід терапії 45 дітей, які хворіли на гострий бронхіт середнього ступеня тяжкості, віком 2–12 років. Серед пацієнтів було 26 (57,8%) дівчаток і 19 (42,2%) хлопчиків. Діагноз встановлено на основі анамнестичних, клінічних і лабораторних даних. За необхідності диференційної

діагностики проведено рентгенологічне дослідження легень [20].

До основної групи залучено 30 дітей, які отримували в комплексному лікуванні інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо: 5 мл 2 рази на добу за 3–4 години до сну протягом 7–10 діб; до групи порівняння — 15 дітей, які отримували протягом 7–12 діб препарати ацетилцистеїну/амброксолу перорально. За потреби застосовано антипіретичну терапію ібупрофеном або парацетамолом.

Термін від початку захворювання до участі в дослідженні — 2–4 доби.

До дослідження не залучено дітей із супутніми гострими захворюваннями середнього вуха, гострим синуситом, гострими алергічними захворюваннями і дітей із симптомами обструкції.

Клінічну характеристику пацієнтів наведено в таблиці 1.

У дітей виявлено скарги на підвищення температури тіла, кашель, закладеність носа, біль у горлі. Клінічно в пацієнтів визначено жорстке дихання; розсіяні сухі (у 20,0–26,7% дітей) і різнокаліберні вологі (66,7–80% дітей) хрипи (табл. 1).

Усім дітям проведено пульсоксиметрію, загальний аналіз крові з лейкоцитарною форму-

Таблиця 3

Оцінка клінічних симптомів у дітей з гострим бронхітом (бали, $M \pm m$)

Клінічні симптоми	Кількість балів			
	0 балів	1 бал	2 бали	3 бали
Інтоксикаційний синдром	Відсутній	Незначна млявість	Помірна слабкість, зниження апетиту	Виражена слабкість, біль у м'язах, головний біль, відсутність апетиту
Частота і продуктивність кашлю	Відсутній	1-2 рази на добу, нетривалий, відсутній вночі, вологий, з незначними зусиллями	3-5 разів на добу, малопродуктивний зі значними зусиллями, інколи нічний, але не порушує сну	Понад 5 разів на добу, сухий, нав'язливий, порушує нічний сон
Хрипи в легенях	Відсутні	Поодинокі	Помірна кількість	Значна кількість

Таблиця 4

Динаміка температури тіла в дітей з гострим бронхітом на тлі лікування ($^{\circ}\text{C}$, $M \pm m$)

Період оцінювання	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15	t	p
1-ша доба	37,89 \pm 0,11	38,01 \pm 0,14	0,67	>0,05
2-га доба	37,29 \pm 0,11	37,53 \pm 0,12	1,47	>0,05
3-тя доба	36,93 \pm 0,07	37,18 \pm 0,14	1,60	>0,05
4-та доба	36,89 \pm 0,05	37,15 \pm 0,10	2,14	<0,05
5-та доба	36,65 \pm 0,04	36,97 \pm 0,09	2,74	<0,05
7-ма доба	36,58 \pm 0,01	36,71 \pm 0,08	1,61	>0,05
10-та доба	36,56 \pm 0,02	36,54 \pm 0,03	0,55	>0,05

Примітки: t — t-критерій Стьюдента; p — p-value, статистична значущість розбіжностей.

лою (табл. 2). Показники пульсоксиметрії — у межах норми.

У загальному аналізі крові 7 (23,3%) дітей основної групи і 3 (20,0%) дітей групи порівняння виявлено нейтрофільний лейкоцитоз із паличкоядерним зсувом ліворуч.

Повторні обстеження хворих проведено на 2, 3, 4, 5, 7 та 10-ту добу від моменту госпіталізації до стаціонару. При цьому оцінено показники температури тіла, прояви інтоксикаційного синдрому, інтенсивність катаральних явищ, характеристики кашлю та аускультативну картину легень за бальною системою (табл. 3).

Також відмічено, на яку добу симптоми гострого бронхіту зменшилися і зникли.

Аксилярну температуру виміряно тричі на добу (а за необхідності — і більше разів) і враховано найвищі показники. Аналіз крові оцінено на початку лікування і далі кожні 5 діб.

Аналіз результатів обстеження та лікування пацієнтів проведено з використанням пакету прикладних програм «Statistica 6.0 for Windows». Усі дослідження виконано відповідно до етичних принципів, прийнятих Гельсінською декларацією та Якісною клінічною практикою (GCP) щодо медичного дослідження, яке проводиться на людях. Отримано схвалення етичного комітету клінічної бази, на якій проведено лікування, — ДКЛ №5 Свя-

тошинського району м. Києва (протокол № 4 від 15.09.2021).

Результати дослідження та їх обговорення

У клінічній картині дітей основної групи і групи порівняння на початку лікування переважали кашель, катаральні прояви та симптоми інтоксикації.

Лихоманка, що тривала зазвичай 2–3 доби до госпіталізації, була одним із показань до стаціонарного лікування дитини (табл. 4).

За даними таблиці 4, до госпіталізації і в перші доби лікування діти обох груп щодо рівня лихоманки не мали достовірних розбіжностей. Проте на 4–5-ту добу середні значення температури тіла дітей основної групи стали достовірно нижчими, ніж у групі порівняння. Після 7-ї доби у всіх дітей обох груп температура тіла нормалізувалася. Виявлено, що в основній групі температура тіла нормалізувалася на 3,3 \pm 0,30 добу, а в групі порівняння — на 4,80 \pm 0,51 добу ($t=2,53$; $p<0,05$). Отже, на тлі інгаляційного введення лікарської речовини температура тіла нормалізувалася швидше, що може бути клінічним підтвердженням місцевої протизапальної дії ФЛУ-АЦИЛ бронхо.

Паралельно нормалізації температури тіла в дітей обох груп поліпшився загальний стан і зменшилися симптоми інтоксикації. Щодо ди-

Таблиця 5

Динаміка кашлю в дітей з гострим бронхітом на тлі лікування (бали, $M \pm m$)

Період оцінювання	Основна група, n=30	Група порівняння, n=15	t	p
1-ша доба	2,87±0,06	2,80±0,11	0,56	>0,05
2-га доба	2,07±0,12	2,60±0,16	2,65	<0,05
3-тя доба	1,33±0,10	1,93±0,18	2,91	<0,01
4-та доба	0,73±0,11	1,20±0,18	2,23	<0,05
5-та доба	0,27±0,08	0,6±0,13	2,16	<0,05
7-ма доба	0,07±0,05	0,2±0,11	1,08	>0,05
10-та доба	0	0,07±0,07	1,0	>0,05

Примітки: t — t-критерій Стьюдента; p — p-value, статистична значущість розбіжностей.

наміки інтоксикаційного синдрому в групах не виявлено різниці: до 6–7-ї доби загальний стан усіх дітей нормалізувався — поліпшився апетит, зник головний біль і сонливість.

За результатами дослідження кашлю в динаміці лікування нами виявлено розбіжності між основною групою і групою порівняння (табл. 5).

За нашими даними, уже протягом 1-ї доби госпіталізації пацієнти відмічали кращу ефективність інгаляційної терапії порівняно з пероральним застосуванням муколітиків. Кашель ставав рідше, полегшувалося відходження мокротиння, що відображалось в достовірно нижчих показниках бальної характеристики кашлю в основній групі, ніж у групі порівнян-

ня. Така тенденція зберігалася до 5-ї доби терапії. На 5-ту добу кашель зберігався у 8 (26,7%) із 30 хворих основної групи. Інші діти вже не потребували інгаляційної терапії. У 2 (6,6%) хворих кашель зберігався до 7-ї доби. У групі порівняння на 5-ту добу лікування кашель зберігався у 9 (60%) з 15 дітей, на 6-ту добу терапії — у 3 (20%) з 15 хворих. У цих дітей терапію муколітиками продовжували до зникнення кашлю.

Загалом в основній групі кашель полегшився на $2,37 \pm 0,10$ добу і зник у середньому на $4,93 \pm 0,17$ добу. У групі порівняння кашель полегшився на $3,07 \pm 0,18$ добу ($t=3,39$; $p<0,01$) і зник на $5,67 \pm 0,25$ добу ($t=2,45$; $p<0,05$).

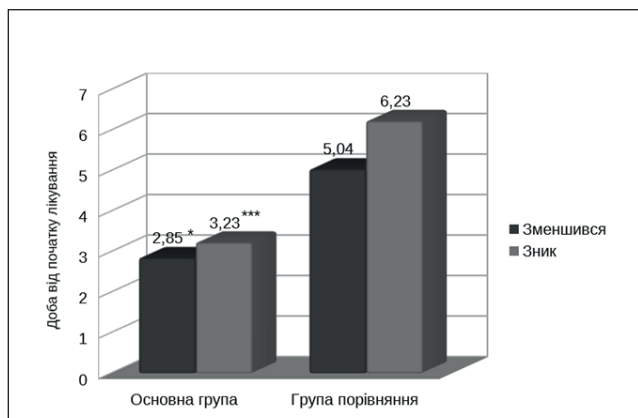
Хрипи в легенях в основній групі зменшилися на $3,17 \pm 0,13$ добу і зникли на $6,13 \pm 0,22$ добу. У групі порівняння хрипи в легенях зменшилися на $3,73 \pm 0,25$ добу ($t=1,99$; $p>0,05$) і зникли на $6,80 \pm 0,26$ добу ($t=1,97$; $p>0,05$). Отже, інгаляційний ФЛУ-АЦИЛ бронхо показав дещо кращі результати порівняно з пероральними муколітиками щодо динаміки кашлю і схожу динаміку щодо хрипів у легенях.

Інгаляції ФЛУ-АЦИЛ бронхо мали також позитивний ефект на динаміку нежиттю і болю в горлі (рис. 1 та 2). В основній групі нежить зменшився на $2,85 \pm 0,07$ добу і зник на $5,04 \pm 0,12$ добу. У групі порівняння нежить зменшився на $3,23 \pm 0,15$ добу ($t=2,30$; $p<0,05$) і зник на $6,23 \pm 0,26$ добу ($t=4,16$; $p<0,001$).

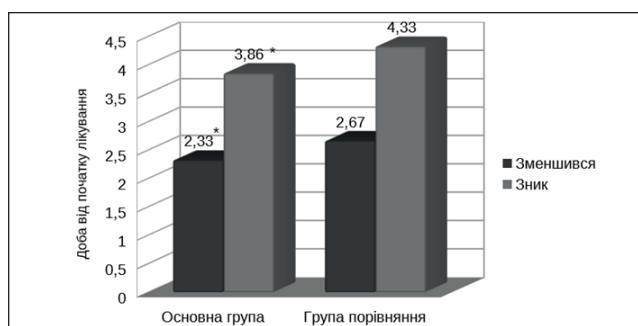
Біль у горлі в основній групі зменшився на $2,33 \pm 0,09$ добу і зник на $3,86 \pm 0,09$ добу. У групі порівняння біль у горлі зменшився на $2,67 \pm 0,13$ добу ($t=2,15$; $p<0,05$) і зник на $4,33 \pm 0,22$ добу ($t=2,23$; $p<0,05$).

Дещо кращий ефект пов'язаний, імовірно, з місцевою муколітичною і протизапальною дією аерозолу ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів.

Діти, що застосовували ФЛУ-АЦИЛ бронхо, та їхні батьки переважно відмічали гарну пе-



Примітки: * — $p<0,05$ між групами; *** — $p<0,001$ між групами.
Рис. 1. Динаміка нежиттю в дітей з гострим бронхітом



Примітка: * — $p<0,05$ між групами.
Рис. 2. Динаміка болю в горлі в дітей з гострим бронхітом

реносимість засобу — 24 (80%) із 30 пацієнтів. Ще 6 (20%) пацієнтів визначити переносимість лікування як задовільну. Серед негативних ефектів в 1 (3,3%) із 30 дітей на тлі інгаляції з'явилася слезотеча і посилюється нежить, які зникли за пів години після припинення інгаляції. Як виявилось, це були діти з алергічним ринітом в анамнезі. Водночас у групі дітей, які застосовували муколітики всередину, в 1 (6,5%) із 15 випадків спостерігалися нудота, блювання і біль у животі.

Отже, у більшості пацієнтів позитивний ефект інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо спостерігався не тільки щодо бронхолегеневої патології, але й щодо верхніх дихальних шляхів, що надає йому певну перевагу порівняно з пероральними муколітиками за поєданого перебігу носоглоткової інфекції та гострого бронхіту. ФЛУ-АЦИЛ бронхо показав високий профіль безпеки і може бути рекомендованим для застосування в комплексній терапії гострого бронхіту в дітей.

Висновки

Комплексне лікування гострого бронхіту в дітей із введенням інгаляцій ФЛУ-АЦИЛ бронхо, стерильний розчин для небулайзера та інстиляцій, має позитивний клінічний ефект, приводить до швидшого полегшення ($p < 0,01$) і зникнення ($p < 0,05$) кашлю порівняно з пероральними муколітиками.

Додатковий протизапальний і муколітичний вплив інгаляційного способу введення ФЛУ-АЦИЛ бронхо на слизову оболонку носогорла поліпшує результати лікування дітей із супутньою до бронхіту гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів. Це проявляється в швидшій, порівняно з пероральними муколітиками, ліквідації нежиттю ($p < 0,001$) і болю в горлі ($p < 0,05$).

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- 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.
- Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. (2014). Adults hospitalised with acute respiratory illness rarely have detectable bacteria in the absence of COPD or pneumonia; viral infection predominates in a large prospective UK sample. *J Infect.* 69 (5): 507–515.
- European Medicines Agency (EMA). (2015). Revised assessment report — procedure under article 31 of directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Ambroxol and bromhexine containing medicinal products. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf. EMA/PRAC/800767/2015. Published September 10, 2015.
- 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.
- Hongbo L, Wenxiao W, Xingjuan G. (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.
- Kanie S, Yokohira M, Yamakawa K, Nakano-Narusawa Y, Yoshida S, Hashimoto N, Imaida K. (2017). Suppressing effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats. *J Toxicol Pathol.* 30 (2): 153–159.
- 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. [Кочуєва ММ, Грек ІІ; рогожин АВ, Кочуєв ГІ. (2021). Застосування інгаляційних засобів для зниження частоти загострень хронічного бронхіту. *Укр. Мед. Часопис.* 4 (144); VII/VIII: 2–6].
- Kryvopustov SP. (2017). Kombinovana mukoaktyvna terapiia zakhvoriuvan dykhalnykh shliakhiv u ditei, shcho suprovodzhuiatsia utvorenniam v'язkoho sekretu. *Zdorove rebenka.* 12 (2): 33–35. [Кривопустов СП. (2017). Комбінована мукоактивна терапія захворювань дихальних шляхів у дітей, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету. *Здоров'я ребенка.* 12 (2): 33–35].
- 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.
- Marushko Iu, Gischak T, Lysovetz O, Muka M, Marushko E. (2015). Antitussive and expectorant treatment with acute respiratory diseases in children *Sovremennaya pediatriya.* 6 (70): 51–55. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Лисовець ОВ, Мика МЮ, Марушко ЄЮ. (2015). Протикашльова та відхаркувальна терапія при гострих респіраторних захворюваннях у дітей. *Современная педиатрия.* 6 (70): 51–55]. doi: 10.15574/SP.2015.70.51.
- 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. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ, Єсіпова СІ, Долинна ОВ, Іовіца ТВ. (2022). Ефективність і безпечність застосування інгаляцій 6% N-ацетилцистеїну в 3% розчині NaCl у клінічній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна.* 6 (126): 120–126]. doi: 10.15574/SP.2022.126.120.
- Marushko YuV, Hyshchak TV. (2013). Dyferentsiiovani pidkhody do terapii kashliu u ditei, yakii chasto khvoriuit na hostri respiratorni zakhvoriuvannia. *Zdorov'ia Ukrainy.* 23 (324): 57–58. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2013). Диференційовані підходи до терапії кашлю у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання. *Здоров'я України.* 23 (324): 57–58].
- 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, Гишак ТВ. (2016). Утворення біоплівки при респіраторній патології. Вплив амброксолу на біоплівки дихальних шляхів (огляд літератури). *Здоровье ребенка*. 2: 88–94].
14. Marushko YuV, Hushchak TV. (2020). Dosvid vykorystannia kombinovanoho vidkharkovalnogo preparatu pry rozalikharniani pnevmonii u ditei doshkilnoho viku. *Simeina Med ytsyna*. 4 (90): 82–86. [Марушко ЮВ, Гишак ТВ. (2020). Досвід використання комбінованого відхаркувального препарату при позалікарняній пневмонії у дітей дошкільного віку. *Сімейна Медицина*. 4 (90): 82–86].
 15. Marushko YuV, Moskovenko ED, Bryuzgina TS. (2016). Efficiency of primrose syrup phytopreparation in the treatment of acute bronchitis in children *Sovremennaya pediatriya*. 8: 79–83. [Марушко ЮВ, Московенко ОД, Брюзгіна ТС. (2016). Ефективність сиропу первоцвіту в лікуванні гострих бронхітів у дітей. *Современная педиатрия*. 8: 79–83].
 16. Masoompour SM, Anushiravani A, Norouz AT. (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.
 17. 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.
 18. McCarthy SD, González HE, Higgins BD. (2020). Future Trends in Nebulized Therapies for Pulmonary Disease. *Journal of Personalized Medicine*. 10 (2): 37.
 19. 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.
 20. MOZ Ukrainy. (2022). Nastanova 00620. Pnevmonia u ditei. [МОЗ України. (2022). Настанова 00620. Пневмонія у дітей]. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1380_kn_pnevmoniyi_u_ditej.pdf.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 9; 12: 1179550618821930.
 24. Pogrebniak OO. (2016). Hipertonichniy rozchyn natriiu khloridu — prostiy ta efektyvniy 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]. doi: 10.37987/1997-9894.2016.5-6(201-2).204726.
 25. Šalamon Š, Kramar B, Marolt TP et al. (2019). Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 8 (5): 111.
 26. Scaglione F, Petrini O. (2019). Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 9; 12: 1179550618821930.
 27. Schwalfenberg GK. (2021, Jun 9). N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). *J Nutr Metab*. 2021: 9949453. doi: 10.1155/2021/9949453.
 28. Zhang Y, Fu Y, Yu J, Ai Q, Li J, Peng N, Song S, He Y, Wang Z. (2015). Synergy of ambroxol with vancomycin in elimination of cathe ter-related *Staphylococcus epidermidis* biofilm in vitro and in vivo. *J. Infect Chemother*. 21 (11): 808–815.

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, 13. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Гишак Тетяна Віталіївна — д.мед.н, проф. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-7920-7914>.

Іовіца Тетяна Володимирівна — к.мед.н., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-7952-2650>.

Сіпова Світлана Іванівна — к.мед.н, доц. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-8872-936X>.

Хомич Ольга Вікторівна — асистент каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бул. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>.

Стаття надійшла до редакції 09.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.