

Применение N-ацетилцистеина у детей: современные данные и новые возможности

И.А.Дронов, М.Д.Шахназарова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Дронов Иван Анатольевич – к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, врач-клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-40-57; e-mail: dronow@yandex.ru

Шахназарова Марина Далгатовна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-77; e-mail: marinashakh@mail.ru

Резюме

Рациональный выбор эффективного и безопасного муколитического препарата среди множества разжижающих мокроту средств является актуальным вопросом, особенно в педиатрии. В статье представлены современные данные об оценке применения N-ацетилцистеина (НАС) в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей. По результатам рандомизированных контролируемых исследований подтверждены выраженный муколитический эффект препарата без избыточного увеличения объема мокроты («заболачивания» легких) и его безопасность у детей старше 2 лет. По сравнению с другими муколитическими препаратами, НАС обладает дополнительными терапевтическими эффектами – антиоксидантным, антитоксическим (в частности, при отравлении ацетиламинофе- ном), способностью не только разрушать бактериальные биопленки, но и препятствовать их образованию. Оригинальный препарат НАС (Флуимуцил®) выпускается в различных лекарственных формах – гранул для приготовления раствора для приема внутрь, шипучих таблеток, раствора для инъекций и ингаляций, а с 2016 г. – в виде раствора для приема внутрь для детей от 2 лет, удобного в дозировании в педиатрической практике.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, Флуимуцил®, муколитические препараты, дети, парацетамол, инфекции дыхательных путей.

Для цитирования: Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Применение N-ацетилцистеина у детей: современные данные и новые возможности. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 811–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-811-815

N-acetylcysteine in children: current data and novel opportunities

Ivan A. Dronov, Marina D. Shakhnazarova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author Information

Ivan A. Dronov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, clinical pharmacologist, University Pediatric Teaching Hospital, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-40-57; e-mail: dronow@yandex.ru

Marina D. Shakhnazarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-46-77; e-mail: marinashakh@mail.ru

Abstract

The optimal choice of effective and safe mucolytic drug is an important issue, especially in pediatric practice. A role of N-acetylcysteine (NAC) for treatment of upper and lower respiratory infections in children has been discussed in this review. Randomised controlled trials confirmed significant mucolytic effect and safety of NAC in children > 2 years old without excessive increase in bronchorrhea. Compared to other mucolytics NAC has additional therapeutic properties such as antioxidant and antitoxic (particularly, in paracetamol poisoning). NAC could destroy bacterial biofilms and prevent their occurrence. Original NAC (Fluimucil®) is available in different drug formulations: granules and tablets for oral solution, solution for inhalation and parenteral use. Since 2016, Fluimucil has been available as oral solution for children ≥ 2 years old with ease dosing.

Key words: N-acetylcysteine, Fluimucil®, mucolytic agents, children, paracetamol, respiratory infections.

For citation: Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. N-acetylcysteine in children: current data and novel opportunities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 811–815 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-811-815

Муколитический препарат N-ацетилцистеин (НАС) применяется в клинической практике уже > 50 лет [1]. Муколитическое действие препарата обусловлено следующими механизмами:

- прямым муколитическим эффектом, который обусловлен способностью разрывать связь между 2 атомами серы (дисульфидные «мостики») в му-

кополисахаридах мокроты, что приводит к нарушению ее структуры и снижению вязкости. Наличие прямого муколитического действия определяет высокую активность препарата в отношении любого вида мокроты, в т. ч. гнойной;

- непрямым муколитическим эффектом, который обусловлен повышением количества менее вяз-

ких сиаломуцинов в секрете, продуцируемом бокаловидными клетками слизистой оболочки дыхательных путей¹ [2, 3].

На сегодняшний день накоплена обширная доказательная база по эффективности и безопасности использования NAC в качестве муколитического препарата в педиатрической практике. Оценка эффективности и безопасности применения NAC в лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний представлена в Кохрановском систематическом обзоре, впервые опубликованном в 2009 г. и обновленном в 2013 г. В метаанализ оценки эффективности включены 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие около 500 пациентов. Показано, что муколитические препараты определенно полезны при лечении респираторных инфекций: у получавших их больных длительность кашля была ощутимо меньше, чем у детей, получавших плацебо. Помимо клинических исследований, для оценки безопасности препаратов в метаанализ были включены отчеты системы фармаконадзора ($n > 2\ 000$). Показано, что NAC имеет высокий профиль безопасности у детей старше 2 лет; оценка безопасности применения препаратов у детей до 2 лет не проводилась. Однако вынесено предупреждение о том, что муколитические препараты должны применяться с осторожностью в первые годы жизни, поскольку могут вызывать парадоксальное усиление бронхореи в раннем возрасте [4]. Бронхорея может приводить к феномену «заболачивания» легких из-за увеличения объема мокроты на фоне неэффективного кашля. Указанный феномен может развиваться в результате применения большинства муколитических и отхаркивающих препаратов, но чаще всего наблюдается при использовании растительных средств, поскольку они, как правило, в большей степени вызывают бронхорею. При использовании NAC развитие синдрома «заболачивания» легких маловероятно, поскольку происходит незначительное увеличение объема мокроты [2].

Показаниями для использования NAC в качестве муколитического препарата в педиатрической практике являются заболевания нижних и верхних дыхательных путей, сопровождающиеся нарушением эвакуации секрета: бронхит, бронхиолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легкого, эмфизема легких, интерстициальные заболевания легких, ателектаз легкого (вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой), синусит, ларинготрахеит¹.

В настоящее время в научной литературе представлено > 870 публикаций рандомизированных клинических исследований NAC, около 200 из которых – за последние 5 лет. Количество опубликованных исследований, посвященных NAC, многократно превосходит данный показатель у других

муколитических препаратов (амброксол, бромгексин, дорназа- α , карбоцистеин)². Значительный интерес именно к данному муколитическому препарату обусловлен наличием у NAC ряда дополнительных терапевтических эффектов [5].

Большое клиническое значение имеет наличие у NAC мощного антиоксидантного эффекта, который складывается из 2 компонентов:

- по результатам лабораторных исследований показано, что препарат обладает прямым антиоксидантным эффектом, поскольку вступает в химическую реакцию и нейтрализует свободные радикалы: хлорноватистую кислоту (HClO), гидроксильный радикал (HO) и пероксид водорода (H₂O₂) [6];
- установлено, что NAC оказывает не прямой антиоксидантный эффект, связанный с высвобождением в процессе метаболизма препарата аминокислоты L-цистеин, превращающейся в дальнейшем в глутатион, – важнейший внутриклеточный антиоксидант, который играет значительную роль в обеспечении целостности и функционирования клеток организма [2].

Выраженный антиоксидантный эффект NAC повышает значение данного препарата в лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей, поскольку оксидативный стресс, обусловленный избыточным образованием свободных радикалов при воспалении, рассматривается как важнейший патогенетический механизм повреждения респираторной системы [7].

Антиоксидантные свойства NAC определяют наличие у препарата также антитоксического эффекта. Свободные радикалы принимают участие в патогенезе отравлений многими веществами, в связи с чем препарат может рассматриваться как универсальный антидот. Наиболее актуальной является высокая эффективность NAC при отравлении парацетамолом (ацетаминофеном), который очень широко используется в педиатрической практике в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства. По результатам исследований, проводимых в США в течение нескольких десятилетий, показано, что с передозировкой парацетамола связано > 50 % случаев острой печеночной недостаточности при отравлениях, в 20 % случаев трансплантации печени показанием явилось повреждение в результате отравления также парацетамолом [8]. По данным 3 токсикологических центров в России, отравления парацетамолом занимают существенное место в этиологической структуре – на их долю приходится до 8,8 % общего числа острых отравлений [9].

При изучении метаболизма парацетамола показано, что поражение печени связано с метаболитом препарата – N-ацетил-p-бензохинониминном, который индуцирует развитие оксидативного стресса в митохондриях гепатоцитов. В случае передозировки парацетамола количество глутатиона недостаточ-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: <https://grls.rosminzdrav.ru> [дата обращения 19.11.2017].

² US National Library of Medicine National Institutes of Health. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ [Accessed 19.11.2017].

но для нейтрализации образующихся свободных радикалов, что приводит к развитию некроза гепатоцитов [10]. В ряде случаев токсический эффект парацетамола наблюдается при незначительном превышении рекомендуемой дозы препарата или при использовании терапевтических доз [11]. Показано, что предупредить гепатотоксический эффект в случае передозировки парацетамола возможно с помощью применения препаратов, восстанавливающих уровень глутатиона в клетках печени. Среди данных препаратов наиболее изученным и безопасным является НАС (доза препарата для лечения отравлений парацетамолом примерно в 10 раз выше, чем для муколитической терапии) [12].

В ходе 10-летнего многоцентрового исследования в США, включавшего применение НАС для лечения отравлений парацетамолом ($n > 2,5$ тыс.), установлено, что при использовании препарата в первые 8–10 ч после отравления значительно снижается риск развития гепатотоксического эффекта, а в первые 16 ч — исключается летальный исход [13]. В Кохрановском систематическом обзоре показано, что при использовании НАС в случае передозировки парацетамолом существенно снижается летальность [14].

Необходимо отметить, что при респираторных инфекциях парацетамол и НАС нередко назначаются одновременно в качестве жаропонижающего и муколитического средства соответственно. На сегодняшний день клинические исследования и рекомендации по совместному использованию этих лекарственных средств отсутствуют, однако в научной литературе высказываются предложения о создании комбинированного препарата с целью профилактики гепатотоксического эффекта [15]. Учитывая механизмы гепатотоксического эффекта парацетамола и антиоксидантного эффекта НАС, одновременное применение препаратов возможно рассматривать как терапевтически целесообразное в плане профилактики нежелательных лекарственных реакций.

Антиоксический эффект НАС проявляется не только при отравлениях парацетамолом, но и в ряде других ситуаций:

- при остром отравлении фосфороорганическими соединениями и пестицидами [16];
- при остром отравлении фосфатом алюминия [17];
- при остром отравлении α -аманитином [18];
- при хроническом отравлении свинцом [19];
- при использовании противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид) для профилактики их гепатотоксического эффекта [20];
- при использовании амфотерицина В для профилактики его нефротоксического эффекта [21];
- при использовании аминогликозидов (амикацин, гентамицин) для профилактики их ототоксического эффекта у пациентов на перитонеальном диализе и гемодиализе [22, 23].

Отдельного внимания заслуживает наличие у НАС способности препятствовать образованию и разру-

шать бактериальные биопленки [24]. В частности установлено, что препарат обладает высокой активностью в отношении смешанной биопленки пневмококка и гемофильной палочки [25].

НАС позволяет назначенным одновременно антибактериальным препаратам проникать в глубокие слои биопленок и способствовать существенному повышению эффективности лечения бактериальных инфекций [26, 27]. В ряде клинических исследований показано, что при использовании НАС в комбинации с антибактериальными препаратами повышается эффективность терапии при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов [28, 29].

Флуимуцил® — оригинальный препарат НАС, прошедший все необходимые исследования его эффективности и безопасности. До настоящего времени Флуимуцил® был представлен на российском фармацевтическом рынке в различных лекарственных формах:

- гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (200 мг);
- таблетки шипучие (600 мг);
- раствор для инъекций и ингаляций (100 мг / мл)¹.

Заключение

В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирована новая форма препарата Флуимуцил® — раствор для приема внутрь, содержащий в 1 мл 20 мг действующего вещества. Данная форма предназначена прежде всего для педиатрической практики и рекомендуется для применения у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Наличие данной формы облегчает дозирование НАС у детей, особенно в дошкольном возрасте. Необходимо отметить, что Флуимуцил® в форме раствора для приема внутрь не содержит сахара и спирта, имеет приятный малиновый вкус, что, безусловно, будет способствовать повышению приверженности лечению пациентов детского возраста.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Замбон Фарма. ООО Замбон Фарма не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Замбон Фарма может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication is supported by Zambon Pharma LLC. Zambon Pharma LLC is not responsible to the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the official position of the company.

Литература

1. Suddarth S.B. Acetylcysteine, a new and effective mucolytic agent. *Bull. Geisinger*. 1963; 15: 65–69.
2. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). *Детский доктор*. 1999; (4): 42–45
3. Морозова Т.Е., Андрушишина Т.Б. Ацетилцистеин в клинической практике. *Врач*. 2007; (12): 37–38.
4. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pul-

- monary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (5): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
5. Чикина С.Ю., Чучалин А.Г. N-ацетилцистеин: все ли возможности мы используем? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013; (1): 20–26.
 6. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
 7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407
 8. Yoon E., Babar A., Choudhary M. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016; 4 (2): 131–142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.
 9. Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь. *Сибирский медицинский журнал.* 2008; (6): 107–111.
 10. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig. Dis.* 2015; 33 (4): 464–471. DOI: 10.1159/000374090.
 11. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): 1020–1024. DOI: 10.1542/peds.108.4.1020.
 12. Heard K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (3): 285–292. DOI: 10.1056/NEJMct0708278.
 13. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
 14. Brok J., Buckley N., Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub2.
 15. Mehrpour O., Ballali-Mood M. Why not formulate an acetaminophen tablet containing N-acetylcysteine to prevent poisoning? *J. Med. Toxicol.* 2011; 7 (1): 95–96. DOI: 10.1007/s13181-010-0126-2.
 16. El-Ebiary A.A., Elsharkawy R.E., Soliman N.A. et al. N-acetylcysteine in acute organophosphorus pesticide poisoning: a randomized, clinical trial. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119 (2): 222–227. DOI: 10.1111/bcpt.12554.
 17. Tehrani H., Halvaie Z., Shadnia S. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2013; 51 (1): 23–28. DOI: 10.3109/15563650.2012.743029.
 18. Montanini S., Sinardi D., Praticò C. et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (12): 1044–1047.
 19. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk A. et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol. Ind. Health.* 2016; 32 (9): 1607–1618. DOI: 10.1177/0748233715571152.
 20. Baniyadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (10): 1235–1238. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
 21. Karimzadeh I., Khalili H., Sagheb M.M., Farsaei S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11 (9): 1345–1355. DOI: 10.1517/17425255.2015.1042363.
 22. Kocyigit I., Vural A., Unal A. et al. Preventing amikacin related ototoxicity with N-acetylcysteine in patients undergoing peritoneal dialysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (10): 2611–2620. DOI: 10.1007/s00405-014-3207-z.
 23. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
 24. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
 25. Domenech M., García E. N-acetyl-cysteine and cysteamine as new strategies against mixed biofilms of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61 (2): e01992-16. DOI: 10.1128/AAC.01992-16.
 26. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2942–2948.
 27. Leite B., Gomes F., Teixeira P. et al. Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am. J. Ther.* 2013; 20 (4): 322–328. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.
 28. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
 29. Babić I., Baudoin T., Trotić R., Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1351–1356. DOI: 10.1007/s00405-016-4389-3.

Поступила 24.11.17

References

1. Suddarth S.B. Acetylcysteine, a new and effective mucolytic agent. *Bull. Geisinger.* 1963; 15: 65–69.
2. Geppe N.A., Malakhov A.B. Mucolytic and antitussive agents in pediatric practice (a lecture). *Detskiy doktor.* 1999; (4): 42–45 (in Russian).
3. Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Acetylcysteine in clinical practice. *Vrach.* 2007; (12): 37–38 (in Russian).
4. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (5): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
5. Chikina S.Yu., Chuchalin A.G. N-acetylcysteine: do we use all opportunities? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013; (1): 20–26 (in Russian).
6. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407

8. Yoon E., Babar A., Choudhary M. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016; 4 (2): 131–142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.
9. Sav'yuk F., Danel' V., Zobnin Yu.V. Acute paracetamol poisoning: a rescue treatment. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; (6): 107–111 (in Russian).
10. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig. Dis.* 2015; 33 (4): 464–471. DOI: 10.1159/000374090.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): 1020–1024. DOI: 10.1542/peds.108.4.1020.
12. Heard K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (3): 285–292. DOI: 10.1056/NEJMct0708278.
13. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
14. Brok J., Buckley N., Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub2.
15. Mehrpour O., Ballali-Mood M. Why not formulate an acetaminophen tablet containing N-acetylcysteine to prevent poisoning? *J. Med. Toxicol.* 2011; 7 (1): 95–96. DOI: 10.1007/s13181-010-0126-2.
16. El-Ebiary A.A., Elsharkawy R.E., Soliman N.A. et al. N-acetylcysteine in acute organophosphorus pesticide poisoning: a randomized, clinical trial. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119 (2): 222–227. DOI: 10.1111/bcpt.12554.
17. Tehrani H., Halvaie Z., Shadnia S. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2013; 51 (1): 23–28. DOI: 10.3109/15563650.2012.743029.
18. Montanini S., Sinardi D., Praticò C. et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in *Amanita phalloides* (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (12): 1044–1047.
19. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk A. et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol. Ind. Health.* 2016; 32 (9): 1607–1618. DOI: 10.1177/0748233715571152.
20. Baniyasi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (10): 1235–1238. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
21. Karimzadeh I., Khalili H., Sagheb M.M., Farsaei S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11 (9): 1345–1355. DOI: 10.1517/17425255.2015.1042363.
22. Kocyigit I., Vural A., Unal A. et al. Preventing amikacin related ototoxicity with N-acetylcysteine in patients undergoing peritoneal dialysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (10): 2611–2620. DOI: 10.1007/s00405-014-3207-z.
23. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
24. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
25. Domenech M., García E. N-acetyl-cysteine and cysteamine as new strategies against mixed biofilms of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61 (2): e01992-16. DOI: 10.1128/AAC.01992-16.
26. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2942–2948.
27. Leite B, Gomes F, Teixeira P. et al. Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am. J. Ther.* 2013; 20 (4): 322–328. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.
28. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
29. Babić I., Baudoin T., Trotić R., Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1351–1356. DOI: 10.1007/s00405-016-4389-3.

Received November 24, 2017