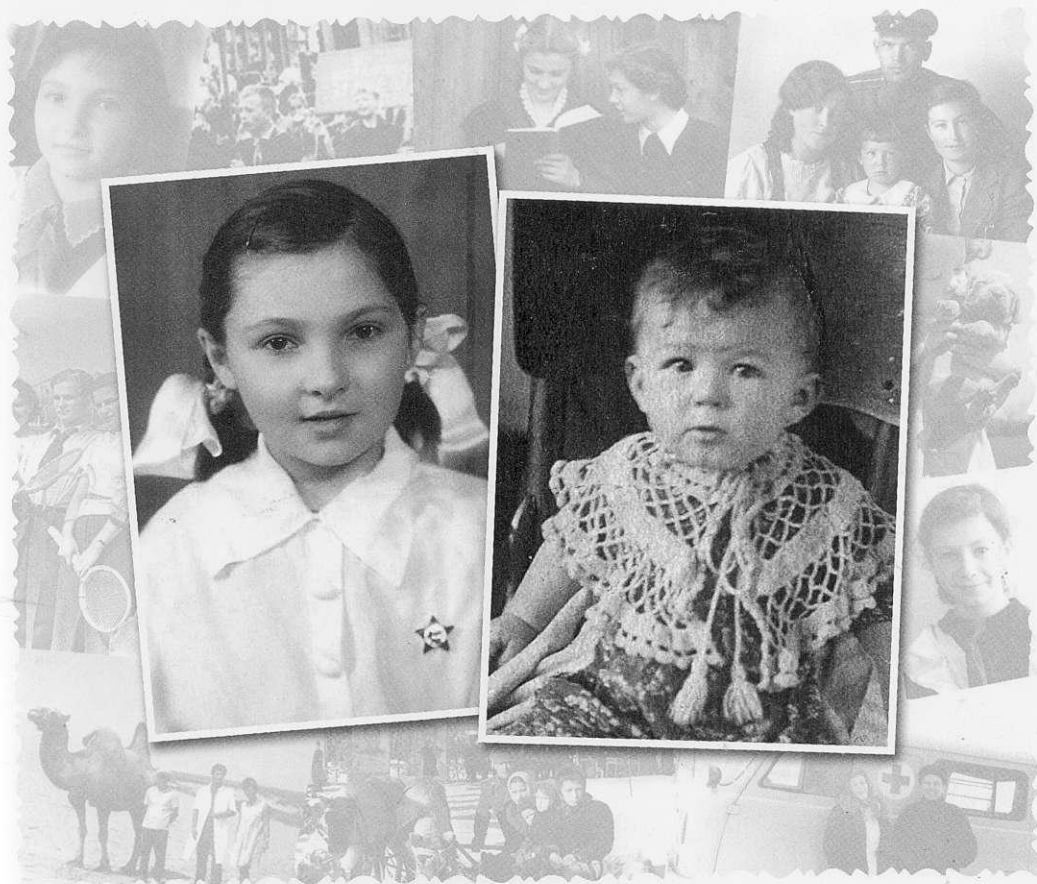


МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

№ 3 (11) 2015



ISSN 2307-4345



9 772307 434000



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

дцова О.В.

ациональная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика,
в, Украина

dцова О.

Pupuk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv, Ukraine

Эффективность мукоактивной терапии при заболеваниях органов дыхания: Лазолван® в лечении кашля у детей с рождения

Efficiency mucoactive therapy in diseases of the respiratory
system: Lasolvan® in the treatment of cough in children from birth

Резюме

В статье представлены данные об особенностях течения воспалительных заболеваний респираторной системы у детей, сопровождающихся кашлем с образованием густой вязкой мокроты. Также описаны преимущества использования в лечении болезней органов дыхания у детей мукоактивного препарата Лазолван®, содержащего амброксола гидрохлорид, благодаря его способности улучшать мукоцилиарный клиренс, противовоспалительному, антиоксидантному, иммуномодулирующему, противовирусному, сурфактантсохраняющему действию, а также возможности при совместном применении с антибактериальными средствами повышать их концентрацию в органах дыхания, не вызывая бронхообструкцию. Приведенные данные позволяют рекомендовать Лазолван® как препарат выбора для лечения кашля при различных заболеваниях респираторной системы у детей начиная с периода новорожденности.

Ключевые слова: болезни респираторной системы, дети, Лазолван®, амброксола гидрохлорид.

Abstract

The article presents data on the characteristics of the inflammatory diseases of the respiratory system in children, accompanied by cough with thick and sticky mucus. Also describes the advantages of mucoactive drug Lasolvan® (Ambroxol hydrochloride) use in the treatment of respiratory diseases in children. Lasolvan® improves mucociliary clearance, has anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, antiviral, action, stimulates the synthesis of surfactant, and when combined with antibacterial agents - increases their concentration in respiratory system without causing broncho-obstructive syndrome. These data allow us to recommend Lasolvan® for the treatment of cough in children from birth.

Keywords: diseases of respiratory system, children, Lasolvan®, Ambroxol hydrochloride.

...Amor et tussis non celantur (Любовь и кашель не скроешь)
(Латинская пословица)

Болезни органов дыхания продолжают занимать первое место в структуре общей заболеваемости детей, и, по данным ВОЗ, их удельный вес составляет 50% [1]. Как известно, заболевания респираторной системы у детей сопровождаются гиперсекрецией слизи, повышением вязкости бронхиального секрета и выделением большого количества биологически активных веществ, сопровождающих воспалительный процесс. Это приводит к снижению эффективности мукоцилиарного транспорта, а в последующем и мукоцилиарного очищения (клиренса) – одного из основных механизмов санации бронхиального дерева, который обеспечивает барьерную, иммунную и очистительную функции респираторной системы (рис. 1).

Как известно, частому развитию респираторных заболеваний способствуют анатомо-физиологические особенности строения бронхолегочной системы у детей, особенно в раннем возрасте (рис. 2). Это прежде всего относительно короткие и широкие бронхи, недостаточное развитие бронхиального дерева, физиологическая ваготоническая рецепторная активность, хорошо васкуляризированная слизистая оболочка, особое состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, участвующей в формировании местных иммунологических реакций, а также недостаточная состоятельность физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева [2–4].

Существенное значение также имеют возрастные особенности функционирования дыхательных путей в условиях инфекционно-воспалительного или аллергического процесса респираторной системы. Так, в неонатальном периоде высокая частота, затяжное и осложненное течение респираторной патологии обусловлены недостаточным образованием и поступлением в альвеолы сурфактанта, в том числе его качественным дефицитом [5, 6].



Рис. 1. Патогенез воспалительных заболеваний органов дыхания у детей

Особенности дыхательных путей у детей

Физиологически повышенная вязкость секрета РТ (высокий уровень сиаловой кислоты)

Богатое кровоснабжение СО (гидрофильность) при недоразвитии пещеристой ткани (слабо согревается воздух)

Физиологическое преобладание гелевого слоя секрета над золевым

Относительно много бокаловидных клеток на единицу площади – гиперкриния

Физиологически ваготоническая рецепторная активность (гиперкриния, отек)

Рис. 2. Анатомо-физиологические особенности дыхательных путей у детей

Как показывают исследования последних лет, более трети детей данного возраста во время острого бронхита имеют признаки бронхообструкции [7]. Патологическими компонентами бронхообструктивного синдрома (БОС) являются бронхоспазм, гиперсекреция слизи, изменение ее физико-химических свойств и отек слизистой оболочки бронхов. Важно отметить, что определяющими нарушениями в клинике бронхиальной проходимости при бронхите с бронхообструктивным синдромом являются выраженный отек слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция вязкой слизи в отличие от бронхиальной астмы (БА), при которой основой нарушения проходимости бронхов является бронхоспазм с дальнейшим ремоделированием бронхов. При этом мокрота в условиях воспаления в бронхах является своеобразным «инородным телом», провоцирующим бронхоспазм, а в ряде случаев, прежде всего у детей раннего возраста, мокрота может закупорить бронх и привести к ателектазу, инфицированию с последующим формированием гнойного эндобронхита и склероза бронхов [8].

Физиологическим процессом санации дыхательных путей является кашель, представляющий собой универсальный защитный механизм, направленный на очищение и восстановление их проходимости. Эффективность кашля зависит от таких свойств бронхиального секрета, как вязкость, эластичность и текучесть [9]. Механизмы развития кашля представлены на рис. 3.

В отличие от взрослых, так называемый «сухой» кашель у детей первых 5 лет жизни чаще связан с наличием густого вязкого секрета и требует «переведения» его в продуктивный. Механизм формирования патологически измененного бронхиального секрета (мокроты) при респираторных заболеваниях представлен на рис. 4.

Искусство врача в лечении кашля у детей с заболеваниями респираторной системы заключается в правильном выборе эффективного



Рис. 3. Механизмы развития кашля при респираторной патологии

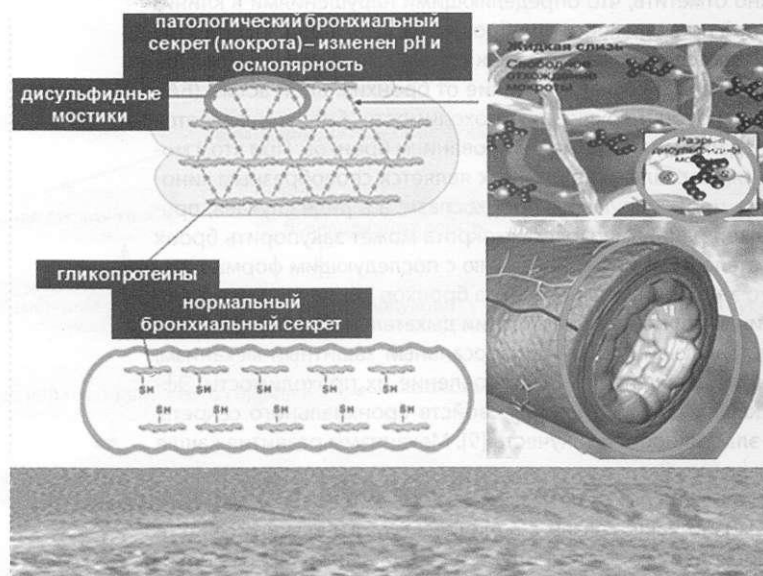


Рис. 4. Механизм формирования мокроты при воспалении в дыхательных путях (образование дисульфидных мостиков, изменение физико-химических свойств бронхиального секрета (pH и осмолярности) и нарушение его вязкости, эластичности и текучести)

лекарственного препарата с учетом патогенеза и стадии заболевания, а также возрастных особенностей пациента. Таким образом, оптимальным выбором при лечении секреторно-эвакуаторных нарушений респираторного тракта при заболеваниях органов дыхания у детей являются медикаментозные препараты, имеющие мукоотропное действие [2, 3, 6].

Мукоактивные вещества широко используются в педиатрии при лечении заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Также их назначение показано и при болезнях ЛОР-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (риносинуситы) [10–13].

Одним из таких препаратов, широко используемых в педиатрической практике, является Лазолван®, содержащий амброксола гидрохлорид. Последний относится к группе так называемых неферментных муколитиков и представляет собой активный метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина – экстракта растения *Adhatoda vasica*. Его целительные свойства были известны врачевателям еще в XIII в. [13].

Разработанный компанией «Берингер Ингельхайм» амброксола гидрохлорид был впервые зарегистрирован в Германии в 1979 г. Амброксол является копией природной молекулы и обладает всеми ее характерными свойствами.

Терапевтический эффект Лазолвана® описывается правилом «5 М»:

- муколитический, связанный с расщеплением кислых мукополисахаридов, дезоксирибонуклеиновой кислоты и дисульфидных «мостиков» (разжижает застойную мокроту и уменьшает ее количество и вязкость);
- мукокинетический, обусловленный потенцированием транспорта слизи и усилением физиологической активности мерцательного эпителия;
- мукорегуляторный – вследствие стимулирующего влияния на мукоидные секреторные клетки бронхов нормализует соотношение слизистого и серозного компонентов мокроты;
- модулирующий – позитивно влияет на местный иммунитет (активация тканевых макрофагов и повышение продукции секреторного иммуноглобулина А), стимулирует синтез и секрецию сурфактанта и предотвращает его распад;
- модифицирующий – частично подавляет кашлевой рефлекс при непродуктивном кашле.

Кроме того, препарат не провоцирует развитие обструктивного синдрома, а у детей с бронхообструкцией восстанавливает показатели функции внешнего дыхания и, как следствие, способствует улучшению насыщения крови кислородом [11].

Важно отметить свойства препарата Лазолван®, которые имеют большое значение для выбора лекарственного средства при лечении кашля у детей с заболеваниями органов дыхания (рис. 5).

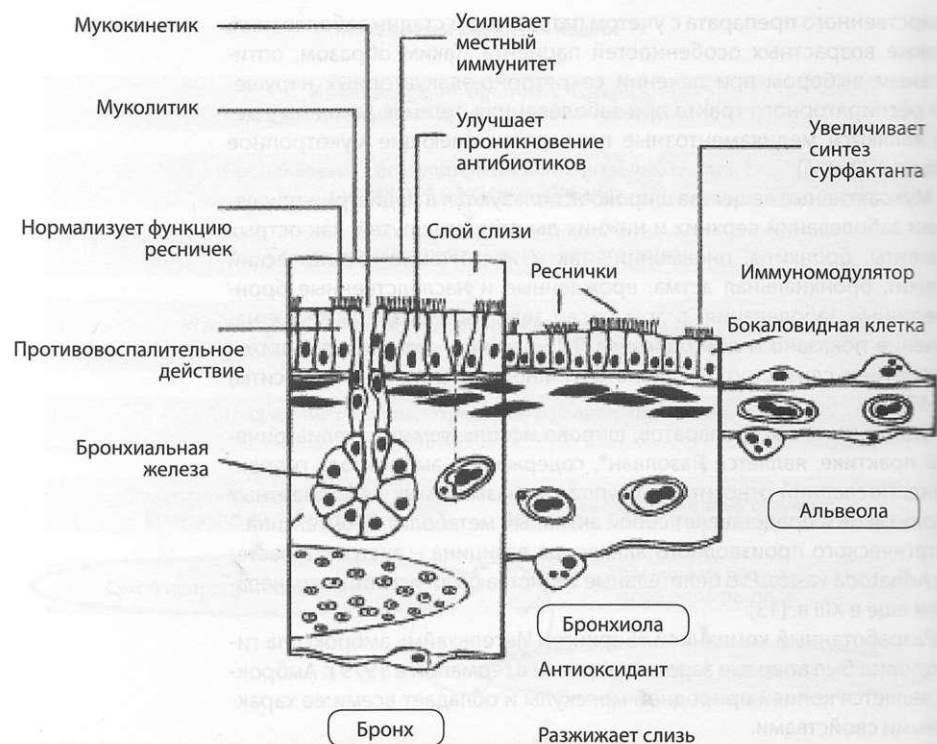


Рис. 5. Терапевтическое действие амброксола

Так, противовоспалительные свойства амброксола реализуются путем его влияния на высвобождение и/или выработку различных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 4 и 13; фактора некроза опухоли α), а также увеличения макрофагальной активности [14, 15].

Модулирующий эффект амброксола заключается в его способности усиливать местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторных IgA, IgG в слюне и бронхоальвеолярной жидкости начиная с первых суток от начала заболевания [11, 15].

Установлены также антиоксидантные свойства амброксола, которые объясняются его влиянием на высвобождение кислородных радикалов и воздействием на метаболизм арахидоновой кислоты в очаге воспаления [11, 15].

Доказано, что амброксол способен подавлять механизмы нейrogenного воспаления путем снижения концентрации субстанции P и повышения содержания вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови детей, больных рекуррентными острыми бронхитами и бронхиальной астмой [16].

Амброксола гидрохлорид в составе препарата Лазолван обладает также противовирусным действием. Препарат снижает репликацию вируса гриппа и парагриппа в дыхательных путях, что реализуется по-

средством стимуляции синтеза эндогенного сурфактанта и ингибитора липопротеаз верхних дыхательных путей, которые в дальнейшем блокируют действие протеаз в нижних дыхательных путях [15, 17].

Еще одним важным свойством амброксола является его способность повышать концентрацию антибиотиков в альвеолах и слизистой оболочке бронхов благодаря увеличению скорости пассивной диффузии антибактериальных средств из кровеносного русла в легочную ткань без изменений их концентрации в плазме крови. Однако наиболее клинически и патогенетически значимым эффектом препарата является способность амброксола препятствовать формированию биопленок бактерий [13, 18].

Исследования последних лет доказали наличие у Лазолван® местного анестезирующего действия при использовании лекарственных форм в виде пастилок [11].

Существующие лекарственные формы препарата Лазолван® делают его незаменимым в терапии у детей, так как он легко дозируется в зависимости от возраста пациента и его индивидуальных особенностей (в том числе и вкусовых пристрастий).

Современные формы выпуска препарата:

- Лазолван® сироп (15 мг/5 мл) – детям с рождения;
- Лазолван® сироп (30 мг/5 мл) – детям с рождения и взрослым;
- Лазолван® раствор для приема внутрь и ингаляций (7,5 мг/мл) – детям с рождения;
- Лазолван® таблетки (30 мг в 1 таблетке, 20 и 50 таблеток в упаковке) – детям с 6 лет и взрослым;
- Лазолван® пастилки (15 мг в одной пастилке, 20 пастилок в упаковке) – детям с 6 лет.

Сироп Лазолван® (15 мг/5 мл) назначается детям младше 2 лет – по половине чайной ложки двукратно в день; детям от 2 до 6 лет – трижды в сут. по 2,5 мл; детям старшего возраста (от 6 до 12 лет) рекомендовано использовать препарат по чайной ложке 2–3 раза в сут.

Принимать таблетки Лазолван® (30 мг в 1 таблетке) необходимо по следующей схеме: для детей от 6 до 12 лет – по половине таблетки 2–3 раза в сут.; для детей старше 12 лет и взрослых препарат – по 1 таблетке трижды в сут., с 3-го дня болезни – по 1 таблетке дважды в сутки.

Раствор Лазолван® назначают для приема внутрь по следующей схеме: малышам до 2 лет – по 1 мл дважды в сут.; детям от 2 до 5 лет – 1 мл раствора 3 раза в сут.; от 6 до 12 лет – по 2 мл 2–3 раза в сут.; взрослым и детям старше 12 лет – по 4 мл 3 раза в сут.

Пастилки Лазолван® (15 мг в одной пастилке) необходимо медленно рассасывать во рту. Дозировка для взрослых и детей старше 12 лет: по 1 пастилке до 6 раз в сут. первые 2–3 дня, а потом по 1 пастилке 4 раза в сут.; детям 6–12 лет: по 1 пастилке 2–3 раза в сут.

Особенность фармакокинетики пероральных форм препарата Лазолван® после приема внутрь – его быстрая и полная всасываемость на фоне высокой биодоступности (75%). Около 30% препарата подвергается быстрому метаболизму в печени (эффект первичного прохождения через печень). После приема 30 мг препарата максимальная концентрация наблюдается через 2 ч и достигает 88,8 мкг/мл. Продолжительность действия средства после приема 1 дозы составляет 6–12 ч.

Необходимо помнить о том, что амброксол способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко.

Важным преимуществом препарата Лазолван® является наличие специальной лекарственной формы в виде раствора для небулайзерной терапии (рис. 6). При ингаляционном введении препарата его терапевтический эффект развивается быстро – через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч. Максимальный эффект от терапии отмечается уже на 2-е сут.

Использование небулайзерной терапии в значительной степени повышает эффективность проводимой терапии, так как раствор препарата Лазолван® для ингаляций в процессе небулизации превращается в стабильную аэрозольную форму – дисперсное «облако» для ингаляционного введения в дыхательные пути, что позволяет муколитику попадать непосредственно на слизистую оболочку бронхов [19–21].

Раствор для ингаляций Лазолван® можно применять с помощью всех известных видов небулайзеров: компрессорного (использующего энергию струи газа), ультразвукового (использующего энергию колебаний пьезокристалла) и мембранного (превращающего жидкость в аэрозоль с помощью специальной мембраны).

Ингаляцию препарата Лазолван® можно проводить независимо от приема пищи, однако детям рекомендуется проводить ее через 1–1,5 ч после еды или за 1 ч до еды. Важным техническим условием использования Лазолвана в ингаляциях также является проведение ингаляции за 4 ч до сна с последующим активным дренажом (вибрационный массаж грудной клетки).

Лазолван® раствор для ингаляций (1 мл = 25 капель) назначают взрослым и детям старше 6 лет: 1–2 ингаляции 2–3 мл раствора в сут., что равняется 15–45 мг амброксола в сут.; детям до 6 лет – 1–2 ингаляции 2 мл раствора в сут., что равняется 15–30 мг амброксола в сут.

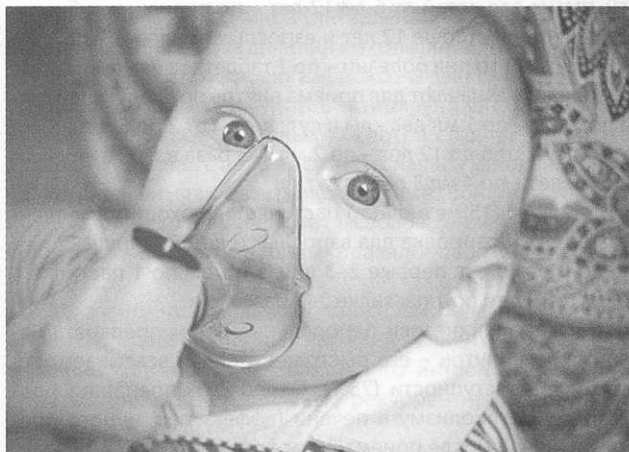


Рис. 6. Использование препарата Лазолван® в виде раствора для небулайзерной терапии

В случае, когда нет возможности проводить более одной ингаляции каждый день, дополнительно применяют таблетки, раствор или сироп перорально.

Новорожденным и детям младшего возраста рекомендуется добавлять к 1 мл раствора Лазолван® (7,5 мг амброксола) 1 мл физиологического раствора (0,9%-й водный раствор NaCl) на одну ингаляцию. Время ингаляции зависит от мощности ингалятора и составляет в среднем 5–7 мин. Необходимо обратить внимание родителей, что ингаляция должна быть завершена только после того, как в ингаляторе не останется лекарственного раствора.

Результаты многих исследований показали, что ингаляции амброксола высокоэффективны и предпочтительны при острых бронхитах, в том числе и обструктивных, острых бронхитах [22, 23], хронических бронхитах и бронхиальной астме [8, 9].

Ингаляционный путь введения амброксола с успехом применяется у новорожденных при лечении тяжелых форм пневмоний [19]. Данный путь введения препарата обеспечивает более быстрый терапевтический эффект и низкий уровень нежелательных реакций [25]. Кроме того, доказана эффективность и безопасность применения препарата Лазолван® в качестве превентивной терапии развития респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей [26].

Также следует отметить, что включение ингаляций препарата Лазолван® в комплексное лечение новорожденных с аспирационным синдромом и/или внутриутробной пневмонией достоверно снижает длительность антибактериальной терапии [19].

Безопасность препарата Лазолван® доказана многочисленными исследованиями [9–11, 27–29]. Препарат, как правило, хорошо переносится. В клинической педиатрии частота нежелательных явлений и побочных эффектов, требующих прекращения терапии, не превышает таковую при приеме плацебо.

Абсолютным противопоказанием для назначения амброксола является индивидуальная непереносимость лекарственного средства или его компонентов. Лазолван® в таблетках нельзя употреблять детям, страдающим лактазной недостаточностью, так как они содержат небольшое количество лактозы. Также очень важно соблюдать следующее правило: Лазолван®, как и другие муколитики, нельзя назначать вместе с препаратами, подавляющими кашлевой рефлекс (кодеин и т.п.).

Побочные явления наблюдаются редко и проявляются в виде тошноты, болей в животе, аллергических реакций, сухости во рту и носоглотке.

Важно помнить, что у препарата Лазолван® отсутствуют противопоказания к применению при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лазолван® не содержит сахара и алкоголя, поэтому, в отличие от других муколитических препаратов, может применяться у больных сахарным диабетом или с нарушениями толерантности к глюкозе.

Препарат имеет высокий профиль безопасности и может применяться у беременных женщин (во II и III триместрах) и новорожденных.

Таким образом, препарат Лазолван®, содержащий амброксола гидрохлорид, благодаря его комплексному (муколитическому, мукоки-

нетическому, противовоспалительному, антиоксидантному, модулирующему, противовирусному, сурфактантсохраняющему) действию, способности при совместном применении с антибиотиками повышать их концентрацию в органах дыхания, не вызывать развития синдрома бронхообструкции, а также наличие разных форм выпуска, высокого профиля безопасности, хорошей переносимости и эффективности позволяет его рекомендовать для широкого использования в педиатрической практике в качестве препарата выбора для лечения кашля при различных заболеваниях респираторной системы у детей всех возрастных групп начиная с периода новорожденности.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. World Health Statistics 2006. – Geneva: World Health Organization, 2010. – <http://www.who.int/healthinfo/statistics/>.
2. Коровина, Н.А., Захарова, И.Н., Заплатников, А.Л., Овсянникова, Е.М. Кашель у детей. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в педиатрической практике. Пособие для врачей. – М.: Писсада, 2000. – 53 с.
3. Самсыгина, Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 85–91.
4. Ключников, С.О., Болдырев, В.Б., Демин, В.Ф. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста. Лекции по педиатрии. Т. 2. Патология новорожденных и детей раннего возраста. – М.: РГМУ, 2002. – С. 318–329.
5. Ермилова, Е.В. Хронический кашель у детей/Е.В. Ермилова, Н.А. Лобеева, Е.Ю. Радциг // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 139–144.
6. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей/Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Марушко, С.О. Крамарен [та ін.]. – Приватна друкарня ФОП Петришин Г.М., 2011. – 496 с.
7. Ласица, О.И., Акопян, А.З. Распространенность аллергических заболеваний в г. Киеве по унифицированной программе ISAAC // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 3. – С. 21–24.
8. Охотникова, Е.Н. Синдром бронхиальной обструкции инфекционного и аллергического генеза у детей раннего возраста и муколитическая терапия // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6) / Клиническая педиатрия – С. 36–38.
9. Волков, И.К. Опыт применения лазолвана у детей с хроническими заболеваниями легких. // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – С. 25–30.
10. Овчаренко, Л.С., Вертегел, А.А., Андриенко, Т.Г., Жихарева, Н.В., Самохин, И.В., Дорошенко, С.В. Универсальность эффектов амброксола при терапии патологии органов дыхания у детей: приоритет ингаляционных форм // Современная педиатрия. – 2014. – № 4 (60) – С. 18–20.
11. Malerba, M. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update/M. Malerba, B. Ragnoli // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2008. – Vol. 4 (8). – P. 1119–1129.
12. Tang, H.P. Atomization inhalation of ambroxol as an auxiliary therapy for severe pneumonia in neonates/ H. P. Tang, J. C. Li // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 8 (3). – P. 249–250.
13. Симонова, О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолван®): от чего зависит эффективность препарата? // Педиатрия. – 2011. – № 5. – С. 128–133.
14. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide/Y.Y. Jang, J.H. Song, Y.K. Shin [et al.] // Pharmacol. Toxicol. – 2003. – Vol. 92. – P. 173–179.
15. Mario Malerba & Beatrice Ragnoli Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update // Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2008. – № 4 (8). – 1119–1129.

16. Овчаренко, Л.С. Вплив амброксолу на вміст деяких нейропептидів у сироватці крові дітей, хворих на рекурентні форми бронхітів/Л. С. Овчаренко, І. В. Шамрай // Современная педиатрия. – 2010. – № 4. – С. 224.
17. Ambroxol suppresses influenza_virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels/B. Yang, D.F. Yao, M. Ohuchi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 952–958.
18. Березняков, И.Г. Одновременное применение антибиотиков и отхаркивающих средств: доводы в пользу лазолвана // Клини. антибиотикотерапия. – 2001. – № 1. – С. 19–21.
19. Tang, H.P. Atomization inhalation of ambroxol as an auxiliary therapy for severe pneumonia in neonates/H.P. Tang, J.C. Li // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 8 (3). – P. 249–250.
20. Симонова О.И., Горинова Ю.В. 1919 Ингаляционная терапия раствором амброксола (Лазолван®): преимущества, особенности применения, эффективность. <http://www.rmj.ru/articles9690.htm>
21. Фармакотерапія захворювань органів дихання у дітей / Ю. Г. Антип_кін, Ю. В. Марушко, С. О. Крамарев [та ін.]. – Приватна друкарня ФОП Петришин Г. М., 2011. – 496 с.
22. To Observe the Efficacy of Aerosol Inhalation with Budesonide,Combi_vent and Ambroxol for Bronchiolitis/ X_Q. Liu, X. Yuan, S._J. Liu, Y. Liu // Journal of Pediatric Pharmacy. – 2010. – Vol. 5. – P. 124–128.
23. Zhang L._J. Observation on the effect of nebulized_inhalation of sal_butamol and ambroxol in treating bronchiolitis/L._J. Zhang, S._Y. Lin // Journal of Pediatric Pharmacy – 2008. – Vol. 4. – P. 57–64.
24. Qian X. S. The Efficacy about Nebulized Inhalation of Different Ways of Ambroxol Treatment of Patients with Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis/X._S. Qian // Guide of China Medicine. – 2010. – Vol. 18. – P. 18.
25. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients/K. Jahnz_Rozyk, Kucharczyk, A. Chciatowski, T. Ptusa // Pol. Merkur. Lekarski. – 2001. – Vol. 11 (63). – P. 239–243.
26. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide/Y. Y. Jang, J. H. Song, Y. K. Shin [et al.] // Pharmacol. Toxicol. – 2003. – Vol. 92. – P. 173–179.
27. Дворецкий Л.И. Муколитические и мукоорегуляторные препараты в лечении хронического бронхита // РМЖ. – 2005. – Том 13. – № 15. – С.14–16.
28. Fischer J, Pschorn U, Vix JM, Peil H, Aicher B, Muller A, de Mey C. Efficacy and tolerability of ambroxol hydrochloride lozenges in sore throat. Randomised, doubleblind, placebocontrolled trials regarding the local anaesthetic properties. Arzneimittelforschung. – 2002. – № 52 (4). – P. 256–63.
29. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? // Педиатрия. – 2011. – № 5.– С. 128–133.

Поступила в редакцию 07.09.2015

Контакты: profidom@ukr.net