



Муколитическая терапия: рациональный выбор

Д. м. н. Э.Х. Анаев

В ответ на воздействие повреждающего инфекционного или неинфекционного агента первой реакцией слизистой трахеобронхиального дерева является развитие воспалительной реакции с гиперсекрецией слизи. Одним из постоянных признаков воспалительных заболеваний органов дыхания является кашель, направленный на защиту и восстановление проходимости трахеобронхиальной системы путем удаления секрета [1]. Эффективность дренажной функции трахеобронхиального дерева во многом предопределяется количеством и реологическими свойствами мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность), которые могут быть улучшены при использовании отхаркивающих и муколитических средств [2, 3]. Использование отхаркивающих средств (экспекторантов), преимущественно препаратов на основе лекарственных растений, не всегда оправданно вследствие их непродолжительного действия (необходимы приемы малых доз каждые два-три часа). Повышение их разовой дозы вызывает диспепсические расстройства (тошноту, рвоту и понос), а увеличение объема мокроты приводит к значительному нарушению дренажной функции легких [4].

Муколитическая (секретолитическая) терапия направлена на торможение образования бронхиального секрета, разжижение, регидратацию мокроты и стимуляцию ее выведения из просвета трахеобронхиального дерева. Муколитики являются основной составляющей в комплексной терапии хронических бронхолегочных заболеваний [5, 6].

Муколитические средства (N-ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, карбоцистеин, эрдостеин и гвайфенезин) воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество [4]. Механизм действия отдельных представителей муколитиков различен, поэтому они обладают разной эффективностью (табл. 1).

По своему происхождению муколитические препараты подразделяются на две группы:

- синтетические (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин, месна и эрдостеин);
- природного происхождения:
 - ферменты (трипсин, химотрипсин, панкипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, эластолин, карипазин);
 - растительные средства, которые наряду с муколитическим оказывают и отхаркивающее действие [8].

Некоторые из муколитических препаратов имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (ингаляционный, пероральный, инъекционный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания.

N-ацетилцистеин (ацетилцистеин, АЦЦ, муколекс, флуимуцил и др.) является активным муколитическим препаратом. Механизм его действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует уменьшению вязкости слизи [9]. Препарат также способствует разжижению гноя и тем самым повышает его эва-

Некоторые из муколитических препаратов имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (ингаляционный, пероральный, инъекционный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания.



Таблица 1. Классификация муколитических препаратов по их влиянию на бронхиальную секрецию (по [7] в модификации)

Характеристика	Препараты
Препараты прямого действия	
Разрушающие полимеры слизи	Тиолы: цистеин, ацетилцистеин (НАС), эрдостеин, месна
	Ферментные: трипсин, α-химотрипсин, стрептодорназа, стрептокиназа, DNAаза
	Другие агенты: аскорбиновая кислота, гипертонический раствор, неорганические иодиды
Препараты непрямого действия	
Изменяющие биохимический состав и продукцию слизи	S-карбоксиметилцистеин, летостеин, соберол
Изменяющие адгезивность гелевого слоя	бромгексин, амброксол, натрия этансульфат, натрия бикарбонат
Влияющие на зольный слой и гидратацию	вода, соли натрия, калиевые соли
Летучие вещества и бальзамы	пинены, терпены
Стимулирующие гастропульмонарный рефлекс (рвотные)	хлорид аммония, цитрат натрия, гвайфенезин, ипекакуана
Изменяющие активность бронхиальных желез	бета2-агонисты, кортикостероиды, антихолинергические, антигистаминные, антилейкотриены
Другие	антибиотики, диуретики и др.

квацию из дыхательных путей [4, 10]. N-ацетилцистеин увеличивает секрецию менее вязких сиаломуцинов и альвеолярного сурфактанта альвеолоцитами II типа, усиливает двигательную активность ресничек за счет снижения вязкости мокроты, способен повышать противовирусный иммунитет [11]. Помимо этого, N-ацетилцистеин способствует синтезу глутатиона – главного антиоксиданта организма, что усиливает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции [12, 13].

При использовании N-ацетилцистеина необходимо учитывать возможную опасность развития бронхоспазма, а также снижение продукции лизоцима и секреторного иммуноглобулина А (IgA) [4]. Длительное лечение препаратом вызывает подавление деятельности реснитчатых клеток [13]. Прием N-ацетилцистеина противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, при беременности и кормлении грудью [14]. Муколитики-мукорегуляторы (карбоцистеин) и вазидиноиды (бромгексин и амброксол) не вызывают констрикцию бронхов.

Бромгексин (Бисолвон, Солвин, Флегамин и др.) – синтетическое производное алкалоида вазидина. Бромгексин является одним из первых синтетических муколитических препаратов и уже несколько десятилетий широко используется при лечении заболеваний дыхательных путей. При приеме внутрь бромгексин, в организме превращающийся в активный метаболит – амброксол, оказывает отхаркивающее и муколитическое действие. Фармакодинамические эффекты бромгексина менее выражены, чем амброксола [4]. Механизм муколитического действия препарата связан с деполимеризацией и разрушением кислых мукопротеинов и мукополисахаридных полимерных молекул отделяемого бронхов, что приводит к уменьшению его вязкости [15]. Важной является также способность бромгексина восстанавливать мукоцилиарный клиренс за счет стимуляции синтеза альвеолоцитами II типа эндогенного сурфактанта [5]. Помимо этого, препарат стимулирует синтез нейтральных полисахаридов и высвобождение лизосомальных ферментов [7], способствует выделению мокроты из дыхательных путей, повышая активность реснитчатого эпителия бронхов [16], и обладает слабым противокашлевым действием [2]. Из побочных эффектов обращают на себя внимание наблюдаемые достаточно редко желудочно-кишечные расстройства и кожные реакции. Бромгексин не рекомендуется беременным женщинам и кормящим матерям [14, 17]. Вторым представителем вазидиноидов **амброксол** (Амбробене, Амброгексал, Амбросан, Бронхопронт, Лазолван, Медокс, Флавамед, Халиксол и др.) относится к муколитическим средствам нового поколения. Амброксол вызывает деполимеризацию мукопротеинов и мукополисахаридов, оказывая муколитическое действие. Препарат активизирует движения ресничек мерцательного эпителия, оказывая секретомоторное действие и восстанавливая мукоцилиарный транспорт [4, 16]. Амброксол способен повышать синтез сурфак-



танта и тормозит его распад под воздействием неблагоприятных факторов [18, 19].

Упрепарата выявлено противовоспалительное действие за счет ингибирования хемотаксиса нейтрофилов и подавления продукции противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), а также противоотечное и антиоксидантное действие [12, 20]. Амброксол, подавляя продукцию противовоспалительных цитокинов O_2 -активированными нейтрофилами, предотвращает накопление гипохлорной кислоты в нейтрофилах [21]. Препарат усиливает естественную защиту легких, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA [22]. Амброксол не обладает тератогенным действием, в связи с чем может быть использован у беременных женщин и детей, в частности для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома [23].

Побочные явления при использовании амброксола наблюдаются редко и проявляются в виде тошноты, болей в животе, аллергических реакций, сухости во рту и носоглотке. Препарат не применяется совместно с противокашлевыми средствами, так как это способствует скоплению бронхиального секрета в дыхательных путях [1].

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей часто применяют комбинированные препараты, в том числе в сочетании с антибиотиками. При одновременном назначении муколитиков и антибиотиков необходимо учитывать их совместимость: бромгексин и амброксол увеличивают проникновение (пенетрацию) антимикробных средств в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов (в первую очередь это касается амоксициллина, ампициллина, цефазолина, цефуроксима, эритромицина, доксицилина и сульфаниламидов) [17]. В ряде работ показано повышение концентраций антибиотиков различных групп (пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов) в альвеолах и слизистой оболочке

бронхов под влиянием амброксола [24, 25]. Это может быть существенным фактором, влияющим на эффективность и продолжительность антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей.

Карбоцистеин (*Бронхобос, Либексин Муко, Мукодин, Флуифорт* (карбоцистеина лизиновая соль), *Флюдитек* и др.) является представителем муколитиков-мукорегуляторов. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов, участвующих в организации бронхиального секрета, и, как следствие, способствует улучшению его вязкости и эластичности [26]. Препарат также восстанавливает нарушенную секрецию IgA, нормализует и стимулирует секрецию глутатиона в эпителиальных клетках слизистых желез, обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью [2, 7].

Учитывая существующие данные о способности карбоцистеина повышать активность регенерации слизистой оболочки бронхов и уменьшать число бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, потенцировать деятельность реснитчатых клеток при хроническом характере воспалительного процесса в трахеобронхиальном дереве, возможно совместное применение амброксола и карбоцистеина [8, 26].

В числе возможных побочных эффектов карбоцистеина можно выделить тошноту, нарушения стула, боль в эпигастрии и аллергические реакции. Карбоцистеин нецелесообразно сочетать с противокашлевыми препаратами, не рекомендуется применять беременным женщинам и кормящим матерям [2, 14].

Эрдостеин (*Erdosteine*) – новый муколитический препарат, является производным гомоцистеина, обладает муколитическими и антиоксидантными свойствами, а также умеренным противокашлевым действием. В отличие от ацетилцистеина он снижает

Использование отхаркивающих средств (экспекторантов), преимущественно препаратов на основе лекарственных растений, не всегда оправданно вследствие их непродолжительного действия – необходимы частые приемы малых доз каждые два-три часа.

образование активных форм кислорода [27]. Эрдостеин препятствует адгезии бактерий к слизистой оболочке респираторного тракта за счет того, что сульфгидрильные группы его активных метаболитов разрушают дисульфидные связи в молекуле белка, входящего в состав бактериальной клетки [28]. Эрдостеин также препятствует угнетению синтеза α_1 -антитрипсина и увеличивает концентрацию IgA в слизистой оболочке у больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей [29].

Одновременное назначение эрдостеина и амоксициллина у больных с инфекционным обострением хронического бронхита приводило к повышению концентрации антибиотика в мокроте, уменьшению ее вязкости и более быстрому исчезновению клинических симптомов по сравнению с амброксолом и плацебо [30].

Эрдостеин не оказывает повреждающего действия на желудочно-кишечный тракт, при почечной недостаточности и нарушении функции печени возможна кумуляция метаболитов препарата в организме [27].

Гвайфенезин (*Джосет, Туссин* и др.) является производным гваякола (о-метоксифенола). Гвайфенезин по своим характеристикам занимает промежуточное положение между отхаркивающими и муколитическими препаратами. Он стимулирует секрецию слизи и снижает ее вязкость [15]. В отличие от отхаркивающих средств рефлекторного и резорбтивно-го действия, фармакологический эффект гвайфенезина основан

мульмоналия



**Одновременный прием
противокашлевых и муколитических
препаратов нежелателен,
но положительный эффект можно
получить при использовании
муколитиков смешанного действия
с противокашлевыми свойствами**

на уменьшении поверхностного натяжения и прилипания (адгезии) мокроты к слизистой бронхов за счет деполимеризации кислых мукополисахаридов слизи, что снижает ее вязкость и облегчает эвакуацию из дыхательных путей [31]. Способность увеличивать секрецию слизи (хотя и менее вязкую) сближает гвайфенезин с отхаркивающими препаратами [32]. Побочных действий у гвайфенезина не отмечено, однако при его приеме возможно окрашивание мочи в розовый цвет. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, беременным и кормящим женщинам, детям до 3 лет. Гвайфенезин следует с осторожностью назначать при язве желудка [14, 32].

Гвайфенезин целесообразно сочетать со средствами, разжижающими мокроту. Он входит в состав таких комбинированных препаратов от кашля, как *Аскорил*, *Гексапневмин*, *Калмилин от кашля и простуды*, *Колдрекс бронхо*, *Протиазин экспекторант*, *Пульмотин*, *Робитуссин*, *Стоптуссин*, *Синетос*, *Туссин плюс*, и также встречается в составе комбинированных препаратов с фенилпропаноламином (симпатомиметик), теофиллином (ингибитор фосфодиэстеразы), кодеином (наркотический анальгетик), фенилэфрином (α -адреностимулятор), псевдоэфедрином (симпатомиметик) [14].

Литература
→ 48 с.

Протеолитические ферменты
(трипсин, химотрипсин, РНКазы)

за) уменьшают как вязкость, так и эластичность мокроты, обладают противоотечным и противовоспалительным действием. Однако эти препараты практически не применяются в пульмонологии в связи с возможным повреждением легочного матрикса и риском развития таких побочных эффектов, как бронхоспазм, кровохарканье и аллергические реакции, особенно в детской практике. Исключение составляет рекомбинантная аДНКазы, которую назначают больным с муковисцидозом [4].

Комбинированные препараты применяются в качестве симптоматической терапии при острых и хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей. За счет бронхолитического и противовоспалительного действия при приеме этих препаратов купируется сухой, навязчивый кашель, а благодаря отхаркивающему и муколитическому эффектам происходят трансформация его во влажный и санация респираторного тракта.

Некоторые комбинированные препараты содержат противокашлевой препарат (*Стоптуссин*, *Гексапневмин*, *Лорейн*), бронхолитик (*аскорил*, *солутан*), жаропонижающие и/или антибактериальные средства (*Гексапневмин*, *Лорейн*). Эти препараты следует назначать только по строгим показаниям, поскольку в некоторых из них содержатся противоположные по своему действию медикаментозные средства или субоптимальные дозы действующих веществ, что снижает их эффективность. Но имеются и вполне оправданные комбинации лекарственных средств (например, *Аскорил экспекторант*, в состав которого входят гвайфенезин, бромгексин и сальбутамол) [33].

Таким образом, выбор того или иного муколитического средства или их сочетаний в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов дыхания,

которые сопровождаются продуктивным кашлем, должен быть строго индивидуальным и при этом следует учитывать механизм фармакологического действия лекарственного препарата, фазу и характер патологического процесса, возраст больного и наличие сопутствующей патологии. Одновременный прием противокашлевых и муколитических препаратов нежелателен, но положительный эффект можно получить при использовании муколитиков смешанного действия с противокашлевыми свойствами (эрдо-стеин). При остром бронхите и пневмонии со скудной мокротой возможно сочетание отхаркивающих препаратов и муколитиков или оправдано назначение гвайфенезина, обладающего как отхаркивающим, так и муколитическим действием. При заболеваниях органов дыхания с острым и затяжным течением, сопровождающихся кашлем с обильной слизистой мокротой, препаратом выбора можно считать карбоцистеин (мукорегулятор), а с вязкой и (или) гнойной мокротой – амброксол. У детей препаратами выбора являются также амброксол и карбоцистеин, в сбалансированной комбинации которых препараты взаимодополняют действие друг друга, облегчая кашель и способствуя быстрому восстановлению слизистой оболочки дыхательных путей. При хронической патологии органов дыхания в качестве поддерживающей терапии на длительный период назначается N-ацетилцистеин. При острых заболеваниях органов дыхания и обострении хронических воспалительных заболеваний легких возможно сочетание муколитических средств с отхаркивающими препаратами, однако эффективность последних при хронической патологии респираторного тракта низкая, что связано с наличием необратимых структурных изменений бронхиального эпителия. ☺



Литература

О.С. Васильева, Е.Е. Гуцина

Лечение профессиональной астмы антагонистами лейкотриеновых рецепторов

- Bernstein L., Chang-Yeung M., Malo J.L. Asthma in the workplace. 2nd ed. New York: Bazel, 1999. P. 1–10.
- Venables K.M. Occupational asthma // Lancet. 1997. № 349. P. 1465–1469.
- Hui K.P., Barnes N.C. Lung function improvement in asthma with a cysteinil-leucotriene receptor antagonist // Lancet. 1991. № 337. 1062–3.
- Nemery B., Leuwen K.U. Occupational lung disorders: important points for clinicians // Breath. 2007. Vol. 4. № 1. P. 33–36.
- Kay A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts // N. Engl. J. Med. 2001. № 344. P. 30–37.
- Kaliner M.A., Eggleston P.A., Mathews K.P. Rhinitis and asthma // JAMA. 1987. № 258. P. 2851–71.
- Mulder A., Gauvreau G.M., Watson R.M. et al. The effect of inhaled leucotriene D4 on airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. № 159. P. 1562–7.
- Varner A.E., Lemanske R.F. Jr. The early and late asthmatic response to allergen. In: Busse W.W., Holgate S.T., eds. Asthma and Rhinitis. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2000. P. 1172–1185.
- Corren J., Adinoff A.D., Irvin C.G. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen // J. Allergy Clin. Immunol. 1992. № 89. P. 611–618.
- Dockhorn R.J., Baumgartner R.A., Leff J.A. et al. Comparison of the effects of intravenous and oral montelukast on airway function // Thorax. 2000. № 55. P. 260–5.
- Laviolette M., Malmstrom K., Lu S. et al. Montelukast added to inhaled beclomethazone in treatment of asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999 № 160. P. 1862–7.

Э.Х. Анаев

Муколитическая терапия: рациональный выбор

- Kardos P., Berck H., Fuchs K.-H. et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten // Pneumologie. 2010. Vol. 64. № 6. P. 336–373.
- Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. 2002. Т. 10. № 4. С. 153–157.
- Poole P.J., Black P.N. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review // BMJ. 2001. № 322. P. 1271–1274.
- Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // РМЖ. 2003. Т. 11. № 1. С. 49–54.
- Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. Т. 15. № 5. С. 357–361.
- Rubin V.K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucocactive agents // Paediatr. Respir. Rev. 2006. № 7. Suppl. 1. P. 215–219.
- Клячкина И.Л. Еще раз о муколитиках // Consilium medicum. 2008. Т. 10. № 3. С. 124–128.
- Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей: Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 176 с.
- De Vries N., De Flora S. N-acetyl-l-cysteine // J. Cell. Biochem. Suppl. 1993. № 17. P. 270–277.
- Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review // Eur. Respir. J. 2000. Vol. 16. № 2. P. 253–262.
- De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. № 7. P. 1535–1541.
- Gillissen A., Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy // Respir. Med. 1998. № 92. P. 609–623.
- Маев И.В., Бусарова Г.А. Муколитические средства в терапии хронической обструктивной болезни легких // Лечащий врач. 2003. № 1. С. 26–32.
- Регистр лекарственных средств России. 2010 // Электронный ресурс: <http://www.rlsnet.ru>.
- Heilborn H., Pegelow K.O., Odeblad E. Effect of bromhexine and guaifenesine on clinical state, ventilatory capacity and sputum viscosity in chronic asthma // Scand. J. Respir. Dis. 1976. Vol. 57. № 2. P. 88–96.
- Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14. № 2. P. 452–467.
- Зайцева О.В., Левин А.Б. Рациональный выбор муколитической терапии в комплексном лечении детей с осложненными формами пневмонии // Современная педиатрия. 2005. Vol. 3. № 8. С. 103–110.
- Kurczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties // Pol. Merkuriusz. Lek. 2002. № 12. P. 248–252.
- Wirtz H.R. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells // Pneumologie. 2000. Vol. 54. № 7. P. 278–283.
- Nowak D., Antczak A., Krol M. et al. Antioxidant properties of ambroxol // Free Radic. Biol. Med. 1994. № 16. P. 517–522.
- Winsel K. The antioxidative and inflammation inhibiting properties of ambroxol // Pneumologie. 1992. Vol. 46. № 9. P. 461–475.
- Ottonello L., Arduino N., Bertolotto M. et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism // Br. J. Pharmacol. 2003. Vol. 140. № 4. P. 736–742.
- Laoag-Fernandez J.B., Fernandez A.M., Maruo T. Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2000. № 26. P. 307–312.
- Peralta J., Poderoso J.J., Corazza C. et al. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis // Arzneimittelforschung. 1987. Vol. 37. № 8. P. 969–971.
- Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on the ofloxacin concentrations in bronchial tissues in COPD patients with infectious exacerbation // Biopharm. Drug Dispos. 1995. № 16. P. 393–401.
- Майданник В.Г. Кашель у детей: причины, механизмы, диагностика и лечение // Современная педиатрия. 2005. Т. 3. № 8. С. 111–117.
- Dal Negro R.W. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects // Lung. 2008. № 186. Suppl. 1. P. 70–73.
- Aubier M., Berdah L. Multicenter, controlled, double-blind study of the efficacy and tolerance of Vectrine (erdosteine) versus placebo in the treatment of stabilized chronic bronchitis with hypersecretion // Rev. Mal. Respir. 1999. Vol. 16. № 4. P. 521–528.
- Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study // Drugs Exp. Clin. Res. 2004. Vol. 30. № 4. P. 143–152.
- Dechant K.L., Noble S. Erdosteine // Drugs. 1996. Vol. 52. № 6. 875–882.
- Dicpinigaitis P.V., Gayle Y.E. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity // Chest. 2003. № 124. P. 2178–2181.
- Robinson R.E., Cummings W.B., Deffenbaugh E.R. Effectiveness of guaifenesin as an expectorant: a cooperative double-blind study // Curr. Ther. Res. 1977. Vol. 22. № 2. P. 284–296.
- Ainapure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough — National Study Group report // J. Indian Med. Assoc. 2001. Vol. 99. № 2. P. 111–114.

О.С. Васильева

Место Лазолвана в комплексной терапии заболеваний органов дыхания, вызванных неблагоприятными профессиональными факторами

- Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М., 2004. 63 с.
- Васильева О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких и профессиональные факторы // Пульмонология. 2007. № 6. С. 5–11.
- Илькович М.М., Кузубова Н.А. Патогенез ХОБЛ. Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. С. 82–111.
- Чучалин А.Г., Солопов В.Н., Колганова Н.А., Плиско Л.Ф. Влияние лазолвана на реологические свойства мокроты // Клинич. медицина. 1987. № 3. С.52–54.
- Romanini B.M., Sandri M.G., Tosi M., Mezzetti M., Mazzetti A. Ambroxol for prophylaxis and treatment of bronchopulmonary complications after chest surgery // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1986. № 6. P. 123–27.
- Young Ki Kim, Yoon Young Jang et al. Depressant Effect of Ambroxol on stimulated Functional Responses and Cell Death in Rat Alveolar Macrophages Exposed to Silica in Vitro // Biochem. Pharmacol. 1996. № 61. P. 87–96.
- Paganin F., Bouvet O., Chanez P. et al. Evaluation of the effects of ambroxol on