



ФГУ «НИИ
Пульмонологии»
ФМБА России,
Москва

Лечение профессиональной астмы антагонистами лейкотриеновых рецепторов

Д. м. н., проф. О.С. Васильева

Профессиональная бронхиальная астма (ПА) – это заболевание, обусловленное комплексным воздействием факторов производственной среды при участии индивидуальной чувствительности к ним организма. Понятие «факторы производственной среды» включает в себя характеристику неблагоприятных агентов, присутствующих на рабочем месте, а именно: пыли, аллергенов (АГ), токсических веществ, газообразных аэрозолей, их патогенных свойств, дозы, особенностей воздействия в момент контакта и пути экспозиции.

Основным причинным фактором ПА является тот агент производственной среды, который способен вызвать:

- проходящую бронхоконстрикцию;
- неспецифическую гиперреактивность бронхов (НГРБ);
- воспаление дыхательных путей.

По результатам всестороннего изучения патогенеза ПА в последние годы были внесены некоторые коррективы в это положение с акцентом внимания на присутствие в рабочей зоне одновременно агентов-индукторов (основных виновников развития ПА) и триггеров – факторов, провоцирующих бронхоконстрикцию (физическая нагрузка, холодный воздух, снижение или повышение отно-

сительной влажности) у лиц с уже имеющейся НГРБ [1].

Таким образом, индукторы несут ответственность за формирование воспаления в дыхательных путях и НГРБ, в то время как триггеры обеспечивают частоту развития симптомов и обострений ПА у лиц с уже имеющимся заболеванием.

Профессиональные АГ делятся на вещества с *высокой* и *низкой молекулярной массой*. К первым относятся белки животного и растительного происхождения, микробная флора, которые способны вызвать опосредованную иммуноглобулином Е (IgE) аллергическую реакцию, ко вторым – токсические аэрозоли (пары кислот, щелочей, лаки, краски). Сенсибилизация низкомолекулярными веществами происходит в результате связывания гаптенов с белками хозяина с последующими иммунологическими реакциями. Однако точный механизм этого процесса до сих пор до конца не изучен, в частности, не всегда удается установить участие IgE-антител в развитии астмы, индуцированной химическими агентами.

В противоположность бытовым и пылевым АГ многие профессиональные агенты отличаются стойкостью к разрушению под влиянием внешних воздействий: высоких температур, химических растворителей, обработки

сильнодействующими веществами и других. Помимо аллергенов развитию ПА и обострению ее течения способствуют неблагоприятные метеофакторы (низкие температуры, повышенная влажность, пониженная циркуляция воздуха и др.), тяжелый физический труд, вибрация, в условиях которых производятся основные трудовые процессы [2]. Как показывают многочисленные исследования, в патогенезе ПА принимают участие аллергические реакции немедленного, позднего и двойного типов. Во многом характер иммунного/неиммунного ответа определяется природой и свойствами производственного агента, а чаще – комбинацией взаимовоздействием нескольких агентов, каждый из которых вызывает определенный тип гиперчувствительной (ГЧ) реакции [3]. В связи с тем, что верхние дыхательные пути являются входными «воротами» для производственной пыли и аэроаллергенов, развитие аллергического ринита и риносинусита, как правило, предшествует развитию ПА.

В патогенезе аллергического ринита участвуют аналогичные механизмы, а следовательно, одни и те же клетки и медиаторы воспаления (рис. 1). Как видно на представленной схеме, экспозиция производственного агента

пульмонология



может вызвать раннюю и позднюю фазы ГЧ реакций. Ранний ответ (чаще неиммунного генеза) сопровождается участием цистеинил-лейкотриеновых производных арахидоновой кислоты, а также простагландинов и фактора активации тромбоцитов. Поздняя фаза протекает, как правило, с участием IgE-зависимого механизма, клеточного и гуморального звеньев, активацией цитокинов и выбросом провоспалительных медиаторов [4].

Лейкотриены, наряду с отдельными простагландинами и фактором активации тромбоцитов, являются мощными бронхоконстрикторами и играют роль провоспалительных медиаторов в развитии легочных заболеваний. Известно, что в основе развития БА любого генеза лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальном дереве. Обострение заболевания характеризуется нарастанием отека слизистой и усилением бронхообструкции, обусловленными выбросом провоспалительных медиаторов, среди которых лейкотриены занимают особое место. Лейкотриены образуются в результате метаболизма арахидоновой кислоты. Последняя находится в фосфолипидных мембранах эпителиальных и тучных клеток, а также эозинофилов и др. Любые биологические, физические и химические стимулы способствуют высвобождению арахидоновой кислоты, активируя фермент фосфолипазу. Последующий метаболизм фермента может происходить с образованием простагландинов, тромбоксана A₂ и лейкотриенов. Этот комплекс веществ носит название «эйкозаноиды» [6].

В патогенезе БА принимают участие сульфидопептидные лейкотриены, известные больше как цистеинил-лейкотриены. К ним относятся LTC₄, LTD₄ и LTE₄. Они продуцируются эозинофилами, тучными клетками, макрофагами, моноцитами и базофилами. Экспериментальными исследованиями было показано активное участие лейкотриенов не только в развитии бронхообструкции за счет спазма гладкой мускула-

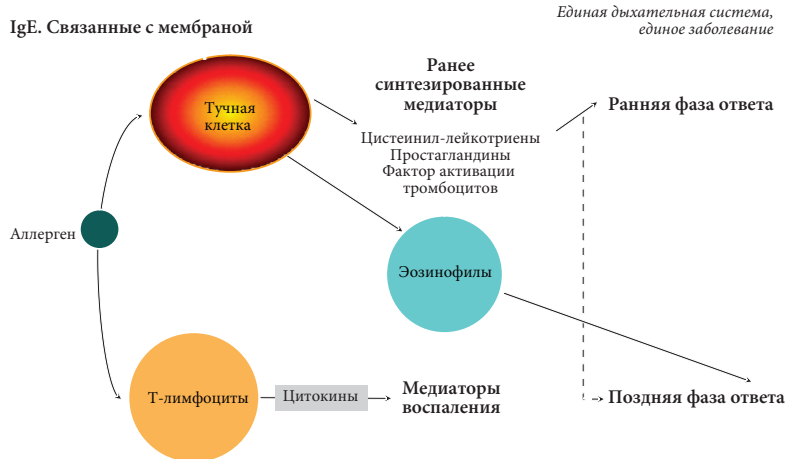


Рис. 1. Схема патогенеза ПА и аллергии верхних дыхательных путей.

туры, но и создании предпосылок к астматическим приступам, а именно: в формировании отека слизистой за счет повышения проницаемости капилляров, увеличении секреции слизи и запуске реакции эозинофильного воспаления [7].

Симптомы профессионального риносинусита и ПА чаще взаимосвязаны, как и в случае астмы и ринита, не обусловленных профессиональными факторами, причем проявление их под воздействием производственных аэрозолей или при экспозиции АГ аналогичным образом коррелирует с фазами ГЧ-реакции, как это показано на рис. 2.

После ингаляционной провокации производственными аэрозолями (тест реэкспозиции агента на рабочем месте) у лиц с подозрением на ПА мы наблюдали появление бронхообструкции, сопровождающейся увеличением числа эозинофилов в индуцированной мокроте и отпечатках со слизистой носа ($\geq 2,2\%$). Назальная аллергенная провокация на рабочем месте также повышала реактивность бронхов аналогично провокации непрофессиональными аллергенами (рис. 3). В связи с этим, наряду с базисными противовоспалительными средствами (глюкокортикосте-

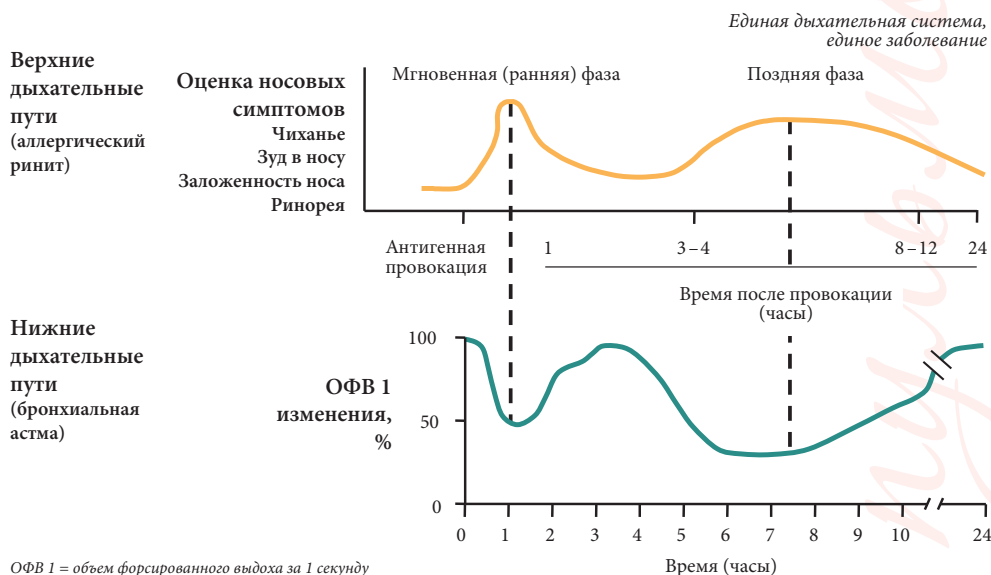
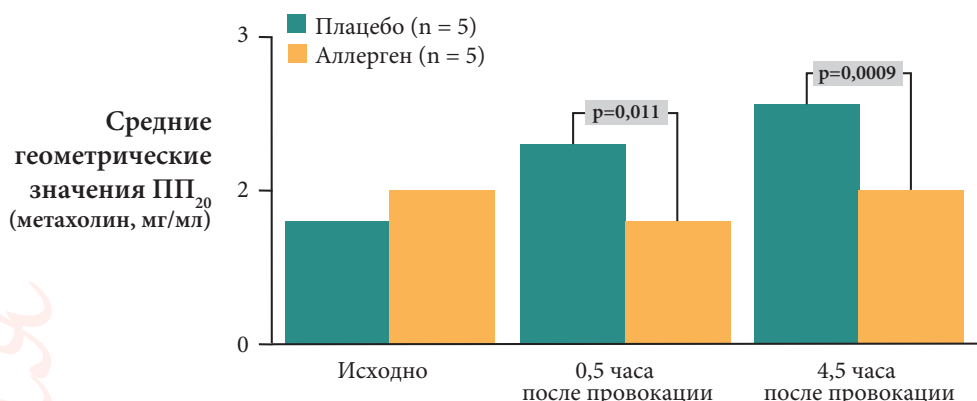


Рис. 2. Проявление симптомов БА в нижних дыхательных путях (а) и аллергического ринита в верхних дыхательных путях (чихание, зуд в носу, заложенность носа, ринорея) после реэкспозиции аэрозолей.



Изменения ПП₂₀ по сравнению с исходными значениями*

Клиническая взаимосвязь между аллергическим ринитом и бронхиальной астмой



Рандомизированное перекрестное двухдневное исследование по изучению взаимосвязи между аллергическим ринитом и дисфункцией нижних дыхательных путей у пациентов с аллергическим ринитом и БА (средний возраст 31,4 года)

ПП = постпровокационная доза

*Низкие значения ПП₂₀ свидетельствуют о более высокой реактивности бронхов

Рис. 3. Изменения ПП₂₀ по сравнению с исходными значениями при назальной провокации аллергеном.

роидами), представляется целесообразным использование в лечении БА антилейкотриеновых препаратов.

Одним из широко известных ингибиторов активности лейкотриенов является препарат «Монтелукаст» (Сингуляр®, MCD, Швейцария). Как антагонист цистеинил-лейкотриенов, Монтелукаст селективно ингибирует их рецепторное взаимодействие и способен существенно изме-

нить дозозависимый ответ при ингаляции глюкокортикостероидов [10]. Принимается перорально в дозе 10 мг.

На базе медсанчасти производственного предприятия и ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России было проведено исследование клинической эффективности препарата «Сингуляр» в лечении больных ПА в сочетании с аллергической риносинусопатией. Целью исследования

явилась оценка терапевтического действия Сингуляра при монотерапии и в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами [11] у лиц с ПА, продолжающих работать в прежних профессионально-производственных условиях.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 20 человек (работники строительной отрасли – газоэлектросварщики, монтажники, маляры, штукатуры) с БА легкой и средней степени тяжести профессионального генеза, триггерами которой являлись такие факторы, как физическая нагрузка и холодный воздух. Среди них было 11 женщин (55%) и 9 мужчин (45%). Средний возраст составил 41±2,6 года, стаж работы во вредных условиях – 9,7±1,4 года. БА была в сочетании с риносинусопатией у 11 работников (55%), в сочетании с ХОБЛ – у одного (5%).

Обследование всех пациентов проводилось общеклиническими, лабораторными и инструментальными методами. Сингуляр в качестве монотерапии в дозе 10 мг ежедневно один раз в сутки получали 14 человек (70%) с легкой персистирующей БА. Тот же препарат и в такой же дозе, но в комбинации с Симбикортом (160/4,5 мкг по две дозы дважды в день) принимали 6 человек (30%) с БА средней степени тяжести, недостаточно контролируемой. Длительность лечения была одинаковой – два месяца.

Всем больным были розданы индивидуальные дневники наблюдения за изменением своих симптомов, таких как кашель, затрудненное дыхание, приступы удушья, водянистый насморк или заложенность носа, чиханье, слезотечение и др. Мониторинг пикфлоуметрии в динамике рабочей смены и периода отдыха проводился в начале лечения и через два месяца. Также регистрировали до начала терапии и после ее завершения количество оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}, ppb), являющегося маркером аллерговоспалительного процесса в респираторной системе. Лече-

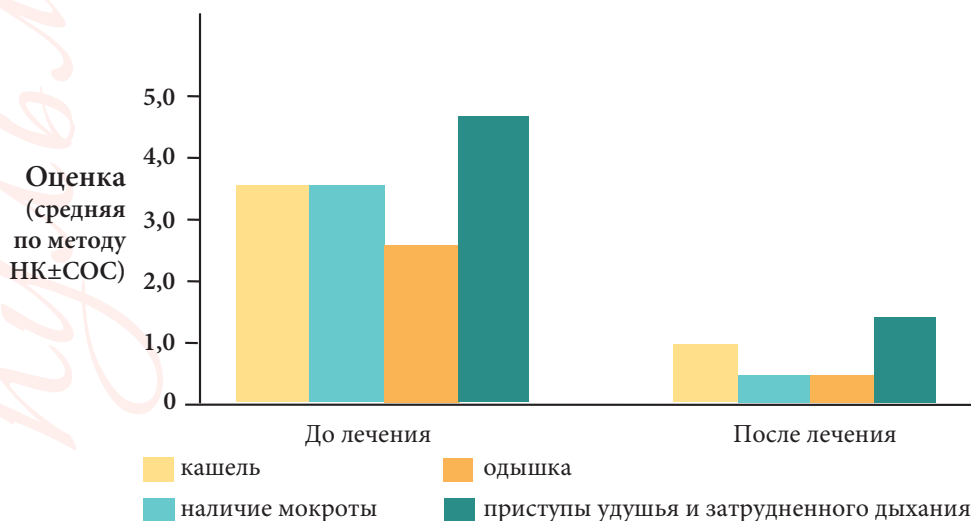


Рис.4. Динамика выраженности клинических симптомов в процессе лечения Сингуляром

КОНТРОЛЬ АСТМЫ ВО ВСЕ СЕЗОНЫ^{3*}

НОВОЕ: СИНГУЛЯР^{®†}

для пациентов с астмой и аллергическим ринитом^{1,2}



Для лечения пациентов с астмой и аллергическим ринитом, которым показан СИНГУЛЯР^{®†}

Инструкция для специалистов по медицинскому применению лекарственного препарата СИНГУЛЯР^{®†} / SINGULAIR^{®†}

Торговое название: СИНГУЛЯР[®].

Международное непатентованное название: монтелукаст.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой / таблетки жевательные.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: монтелукаст – 10 мг, 5 мг.

Фармакотерапевтическая группа: лейкотриеновых рецепторов блокатор.

Код АТХ: R03DC03.

Показания к применению. Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей начиная с 6 лет, включая предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания, лечение аспириносensивных пациентов с бронхиальной астмой и предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей с 6 лет).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Детский возраст до 6 лет.

Применение при беременности и лактации. СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Способ применения и дозы. Внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи. Для лечения бронхиальной астмы СИНГУЛЯР следует принимать вечером. При лечении аллергических ринитов доза может приниматься в любое время суток – по желанию пациента. Пациенты, страдающие астмой и аллергическими ринитами, должны принимать одну таблетку СИНГУЛЯР один раз в сутки вечером. *Взрослые в возрасте 15 лет и старше с астмой и/или аллергическим ринитом.* Доза для взрослых и детей старше 15 лет составляет одну таблетку 10 мг в сутки. *Дети в возрасте от 6 до 14 лет с астмой и/или аллергическими ринитами.* Дозировка для детей 6–14 лет составляет одну жевательную таблетку 5 мг в сутки.

Общие рекомендации. Пациенту следует продолжать принимать СИНГУЛЯР как в период достижения контроля за симптомами астмы, так и в периоды ее обострения. Для пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ СИНГУЛЯР[®] (монтелукаст натрия, MSD)

Назначение СИНГУЛЯР одновременно с другими видами лечения астмы.

СИНГУЛЯР можно добавлять к лечению пациента бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами.

Побочное действие. В целом, СИНГУЛЯР хорошо переносится. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены лечения. Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении СИНГУЛЯР, сопоставима с таковой для плацебо: реакции гиперчувствительности; необычные яркие сновидения; галлюцинации; сонливость; раздражительность; возбуждение, включая агрессивное поведение; утомляемость; бессонница; парестезия/гипестезия и очень редко – судорожные припадки; тошнота, рвота, диарея, боли в животе; головная боль; артралгия; миалгия; мышечные судороги; тенденция к усилению кровоточивости, образованию подкожных кровоизлияний; сердцебиение; отеки.

Передозировка. Данные о симптомах передозировки при приеме СИНГУЛЯР пациентами с бронхиальной астмой в дозе, превышающей 200 мг/сут. в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели, не выявлено. Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста у детей (прием не менее 150 мг препарата в сутки). Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности СИНГУЛЯР у детей профилю его безопасности у взрослых и пожилых пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. СИНГУЛЯР можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. При остром течении астмы пациентам следует назначать лекарственные препараты для проведения купирующей и предупреждающей приступы астмы терапии. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные и пероральные глюкокортикостероиды.

Влияние на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами. Данные, свидетельствующих о том, что прием СИНГУЛЯР влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами, не выявлено.

* Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с участием 831 пациента в возрасте 15–85 лет с астмой, имеющего в анамнезе сезонный аллергический ринит. СИНГУЛЯР^{®†} назначали по одной таблетке 10 мг на ночь (n = 415). Плацебо получали 416 пациентов. Основной конечной точкой была ежедневная оценка симптомов ринита: дневные и ночные симптомы.

Литература: 1. ARIA at-a-glance. Allergic Rhinitis Pocket Reference. www.whiar.org. 2. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). Allergy 2006;61:1086–1096. 3. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. Curr Med Res Opin. 2004;20:1549–1558.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с Полной инструкцией для Врачей.

ООО «МСД Фармасьютикалс», 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2. Тел.: (495) 916-71-00, факс: (495) 916-70-94. www.msd.ru

† СИНГУЛЯР[®] – зарегистрированная торговая марка Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. 01-2011-SGA-06-RUCB-033-JA

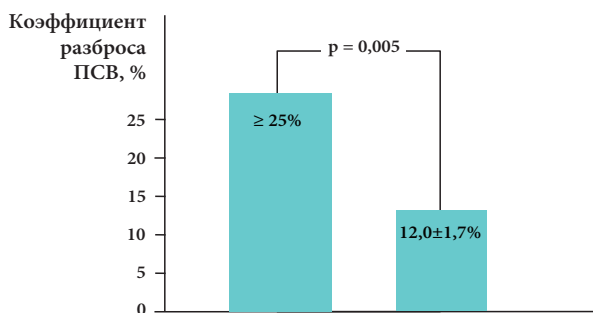


Рис. 5. Пиковая скорость на выдохе до и после лечения Сингуляром

ние проводилось в зимний период при средней температуре наружного воздуха $-18,4^{\circ}\text{C}$. Результаты лечения оценивались по пятибалльной шкале, где высший балл соответствует максимальной выраженности симптомов.

Результаты

Субъективная оценка эффективности лечения

Среди больных БА средней степени тяжести была отмечена следующая положительная динамика. Снижение частоты приступов кашля и затрудненного дыхания в среднем от одного-двух раз в день до одного-трех раз в неделю (у пяти из шести больных); уменьшение отделения мокроты или полное ее отсутствие; сокращение приступов удушья от трех-четырёх раз в день до двух-трех в неделю (у четырех из шести больных); улучшение переносимости физической нагрузки (снижение одышки) и отсутствие затрудненного выдоха при резкой смене температуры окружающего воздуха (у пяти из шести больных); уменьшение потребности в ингаляции Симбикорта – снижение его дозы вдвое (у трех из шести больных).

Значительно уменьшились аллергические проявления со стороны верхних дыхательных путей. Абсолютное большинство лиц (12 из 14) с легкой персистирующей БА уже в конце третьей недели лечения Сингуляром отметили улучшение самочувствия с умень-

шением (7 из 14 чел.) или полным исчезновением (5 чел.) симптомов заболевания. В целом положительная субъективная динамика клинических симптомов была зарегистрирована у 17 работников (85%). Статистически достоверная разница динамики показателей (средних значений баллов) до и после лечения представлена на рис. 4 ($p \leq 0,05$).

Объективная оценка эффективности лечения

В конце восьмой недели лечения в 80% случаев (т.е. у 16 из 20 больных) была зарегистрирована положительная объективная динамика – уменьшение количества сухих свистящих хрипов в легких, увеличение пиковой скорости на выдохе (ПСВ, л/мин) и снижение разброса показателей в период экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. До лечения коэффициент разброса ПСВ в период контакта с АГ и вне его был $\geq 25\%$ при средних данных по группе $20,7 \pm 3,4\%$. После лечения разброс значений ПСВ существенно снизился: до $12,0 \pm 1,7\%$ ($p = 0,005$), свидетельствуя о достоверном уменьшении гиперреактивности и гиперчувствительности бронхов к факторам производственной среды (рис. 5). Эти данные были подкреплены динамикой NO_{exh} , характеризующая уменьшение степени воспаления в дыхательных путях под влиянием Сингуляра. Так, до лечения уровень NO_{exh} был повышен у 15 работников, составляя в среднем $23,8 \pm 5,7$ ppb (при $N = 12$ ppb), что указывало на активный воспалительный процесс в дыхательных путях. После завершения восьминедельного курса терапии Сингуляром повышение NO_{exh} было зарегистрировано лишь у четырех человек. Средние показатели NO_{exh} снизились до $11,1 \pm 2,0$ ppb со значимой статистической достоверностью ($p < 0,03$).

Анализ полученных данных показал, что положительный кли-

нический эффект от приема Сингуляра у девяти больных (45%) был достигнут уже по истечении пяти-шести недель лечения, у четырех – в конце четвертой недели и у трех работников – после двух-трехнедельного курса. Среди указанных лиц трое были с БА средней тяжести течения. Назначение им Сингуляра явилось удачным дополнением к ингаляционному приему глюкокортикостероидов, существенно повысив их физические возможности при работе в холодный период года. Неубедительные данные (статистически недостоверные) положительного влияния Сингуляра имели место у двух больных БА средней степени тяжести. Полностью отсутствовал эффект от лечения у одного больного с сопутствующим диагнозом ХОБЛ и у другого – с искривлением носовой перегородки.

Заключение

Подводя итог проведенного исследования, можно сделать заключение, что прием Сингуляра в суточной дозе, равной 10 мг, на протяжении восьминедельного курса в качестве монотерапии и комбинированного лечения с ингаляционными глюкокортикостероидами (не обеспечивавшими до включения их в исследование полного контроля астмы) оказывает существенное положительное влияние на течение БА (легкой персистирующей и средней степени тяжести) профессионального генеза с сопутствующей риносинусопатией.

Следует особо подчеркнуть позитивное действие препарата при выполнении больными физической нагрузки в условиях низких температур окружающего воздуха. Это дает основание рекомендовать Сингуляр в качестве одного из базисных препаратов для лечения больных БА, работающих в контакте с вредными и неблагоприятными производственными факторами. ☺

Литература
→ 48 с.



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.
- Lavolette M., Malmstrom K., Lu S. et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone 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