erythromycin. A case rewiev and cohort study. Lancet. 1999; 354: 2101–2105.

26 (2): 186–188.

© Симонова О.И., 2011

О.И. Симонова

КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИДА (ЛАЗОЛВАНА®): ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА?

НЦЗД РАМН, Москва

Амброксол гидрохлорид (Лазолван®) – препарат комплексного действия, оказывает не только муколитический эффект при мукостазе у больных с респираторной патологией, но и является мощным антиоксидантом, оказывает противовоспалительное действие, повышает местный иммунитет, увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей. Преимущество Лазолвана® в педиатрической практике – это возможность применения с рождения, разнообразные лекарственные формы, включая раствор для небулайзерной терапии, узкий круг противопоказаний, хорошая переносимость. Клиническая эффективность Лазолвана® повышается в сочетании с проведением кинезитерапии и активной гидратацией.

Ключевые слова: *болезни органов дыхания, дети, мукостаз, кашель, лечение, ингаляционная терапия, амброксол гидрохлорид (Лазолван®).*

Ambroxol hydrochloride (Lasolvan®) – preparation with complex effect, renders not only mucolytic action in patients with mucostasus due to respiratory pathology, but has significant antioxidative effect, increases local immunity, humifies respiratory tract mucosa. Advantages of Lasolvan® is pediatric practice are possibility of usage in neonatal period, various pharmaceutical formulations, including solution for nebulizer therapy, minimal number of contraindications, good tolerance. Clinical efficacy of Lasolvan® increases in combination with kinesitherapy and active hydration.

Key words: *respiratory tract pathology, children, mucostasis, cough, treatment, aerosol therapy, Ambroxol hydrochloride (Lasolvan®).*

Кашель, сухой или влажный – это самый частый симптом заболеваний органов дыхания, с которыми обращаются родители больного ребенка к педиатру. Противокашлевые препараты являются в настоящее время не только самыми часто используемыми лекарственными средствами (ЛС), но и одними из самых доступных в аптечной сети. Вместе с тем, при многообразии ЛС и их лекарственных форм, при выборе конкретного препарата необходимо учитывать его эффективность, возможные нежелательные явления и безопасность, что чрезвычайно важно в педиатрической практике. Немаловажное значение имеет также возможность сочетанного воздействия одного ЛС сразу на несколько симптомов болезни (к примеру, обеспечить дренаж бронхиального дерева, разжижение вязкой мокроты и купирование кашля), позволяя избежать полипрагмазии, что особо актуально у маленьких пациентов.

Противокашлевых препаратов отхаркивающего и сочетанного (отхаркивающего и обволакивающего) действия довольно много, включая фитопрепараты, гомеопатические средства и др., а показания к их назначению идентичны. Однако ЛС данной группы имеют различную химическую структуру и механизмы фармакодинамического

Контактная информация:
Симонова Ольга Игоревна – д.м.н., проф., зав. отделением пульмонологии и аллергологии НЦЗД РАМН
Адрес: 119991 г. Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Тел.: (910) 468-87-89, **E-mail:** oisimonova@mail.ru
Статья поступила 16.08.11, принята к печати 27.08.11.

действия. Поэтому выбор конкретного препарата порой представляется для практического врача непростой задачей, от правильного решения которой зависит не только эффективность проводимой терапии, но и выздоровление больного.

Болезни органов дыхания остаются одними из наиболее распространенных у детей, составляя более 60% всей детской заболеваемости. Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) респираторной системы у детей практически всегда сопровождаются кашлем (сухим или влажным, малопродуктивным или навязчивым) с выделением обильной, скудной либо вязкой мокроты. В этой связи следует напомнить об анатомо-физиологических особенностях строения бронхолегочной системы у детей, особенно первых лет жизни: короткие и широкие бронхи, недостаточная развитость бронхиолярного дерева, богато васкуляризированная слизистая оболочка, особое состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, участвующей в формировании местных иммунологических реакций и др. Особенностью детского организма этого возраста также является недостаточная состоятельность физиологических механизмов санации трахеобронхиального дерева (ТБД).

Алгоритм лечения больного ребенка с ИВЗ респираторной системы, сопровождающимися кашлем, остается актуальной задачей педиатрии. К сожалению, среди практических врачей еще существует терминологическая путаница в отношении противокашлевых ЛС и недостаточная осведомленность о конкретных показаниях к их применению, что приводит к назначению зачастую нескольких препаратов, без учета их фармакодинамики и, порой, противоположных по эффектам воздействия на слизистую оболочку ТБД.

В группе противокашлевых ЛС выделяют собственно противокашлевые ЛС центрального и периферического действия, ЛС с опосредованным эффектом и комбинированные ЛС. Среди противокашлевых ЛС с эфферентным периферическим действием заслуживают внимания неферментные муколитики, которые принято подразделять на три группы: амброксол гидрохлорид и его производные; N-ацетилцистеин и его производные; карбоцистеин и его производные [1].

Хорошим муколитическим эффектом обладает обычный физиологический раствор (0,9% NaCl) или гипертонический раствор (5,6–7% NaCl) в виде небулайзерной терапии. Умеренную муколитическую активность оказывает унитиол (унитиол относится к группе тиолов: 2,3-димеркаптопропансульфонат), но в настоящее время не используется [2]. Протеолитические ферменты в качестве муколитиков в настоящее время не используются в связи с возможным повреждением легочного матрикса и с высоким риском серьезных побочных эффектов, таких как кровохарканье, аллергические реакции и спазм бронхов. Исключением является дорназа-альфа (Пульмозим) – специальный фермент, который применяется у больных муковисцидозом [3].

Рациональный выбор конкретных муколитических ЛС зависит от клинических и патогенетических особенностей заболевания, индивидуальных особенностей ребенка, а также от фармакологических характеристик самих препаратов.

Многочисленные научные исследования доказывают, что именно реологические свойства мокроты (вязкость, эластичность и адгезия/липкость) определяют подвижность секрета ТБД, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой оболочке. Поэтому большое значение в устранении мукостаза (состояние, сопровождающееся образованием вязкой мокроты) отводится в настоящее время именно муколитикам, которые способны нормализовать реологические свойства мокроты [4].

Важно подчеркнуть, что по механизму действия муколитики не являются средствами воздействия на основное патогенетическое звено болезни – воспалительную реакцию, а только оказывают влияние на симптомы заболевания, то есть являются симптоматической терапией.

Из муколитиков широкое распространение в терапии получили производные амброксола гидрохлорида. Представителем данной группы является оригинальный препарат Лазолван® (амброксол гидрохлорид, «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», рег. № – раствор: П №016159/01; сиропы и таблетки: П №014992/03), который применяется для лечения болезней органов дыхания различной этиологии уже более 30 лет. Компания «Берингер Ингельхайм» первой создала препарат на основе субстанции амброксола гидрохлорида, который является родоначальником всех амброксол-содержащих препаратов. С 1978 г. амброксол гидрохлорид используется для лечения болезней органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты. Он относится к муколитическим средствам нового поколения и является представителем вазициноидов – производное бензиламинов – транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил)амино] циклогексанола гидрохлорид. По своей сложной химической формуле амброксол гидрохлорид представляет собой активный N-десметил – метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина (см. рисунок).

Алкалоид вазицин является активным экстрактом растения Adhatoda vasica (адатода сосудистая – русс.) или т.н. васака. Это растение и его чудесные свойства были известны врачевателям еще в XIII веке. Оно распространено в Индии, Шри-Ланке, на острове Ява. Для использования пригодны все части кустарника: листья, цветы, фрукты, корни и сок листа. В древних трактатах писали, что растение применяют при нервных болезнях и заболеваниях органов дыхания. Оно имеет свойства отхаркивающее, успокоительное,

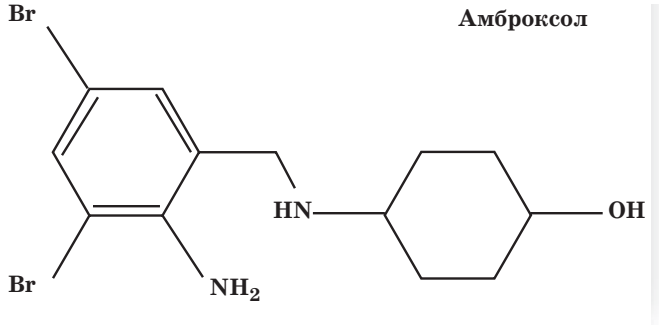

Рисунок. Химическая формула амброксола гидрохлорида.

спазмолитическое и глистогонное. Назначали его при бронхите, коклюше, бронхиальной астме, невралгии, ознобе, диареи (в частности, при дизентерии), ревматизме и воспалительных заболеваниях кожи. Позднее стало понятно, что это растение содержит алкалоиды, производные хиназолина – вазицин и вазицинон, действие которых сравнимо с действием теофиллина. Эти вещества и обеспечивают бронхорасширяющий и противогистаминный эффект, а эфирное масло, которое содержится в большом количестве в соке из листьев растения – отхаркивающий эффект [5, 6].

Выделяют следующие фармакодинамические эффекты амброксола гидрохлорида: разжижение бронхиального секрета за счет расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот; улучшение реологических свойств мокроты за счет снижения ее вязкости и адгезивных свойств путем стимуляции серозных клеток желез слизистой оболочки бронхов и нормализации соотношения слизистого и серозного компонентов мокроты; мукокинетическое действие происходит за счет усиления секреции гликопротеидов, активизируются движения ресничек мерцательного эпителия; повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада. Благодаря увеличению продукции сурфактанта, повышается местный иммунитет, при этом препарат не вызывает чрезмерного образования секрета и уменьшает гиперреактивность бронхов. Хорошо известны противовоспалительный и антиоксидантный эффекты амброксола гидрохлорида [3, 7].

В период развития воспалительных изменений слизистой оболочки бронхиального дерева происходят патофизиологические изменения механизмов продукции и формирования мокроты. Так, в начале заболевания слизистая оболочка бронхов в ответ на воздействие патологического агента реагирует развитием местного воспалительного процесса, сопровождаемого повышением активности серозных подслизистых желез. В результате происходит увеличение продукции бронхиального секрета с низкой вязкостью и повышенной текучестью [8].

При дальнейшем развитии патологического процесса происходит перестройка слизистой оболочки ТБД. Отмечается увеличение количества бокаловидных клеток, в том числе за счет трансформации клеток Клара, повышается активность слизеобразующих клеток. В результате закономерно возрастает вязкость мокроты. При бактериальных инфекциях такая мокрота быстро трансформируется из слизистой в слизисто-гнойную и гнойную с высоким содержанием нейтральных муцинов в секрете, за счет которых отмечается дальнейшее повышением ее вязкости. Активность протеолитических ферментов лейкоцитов и бактериальных агентов повышает адгезию мокроты к слизистой оболочке ТБД. Повышенные вязкость и адгезия мокроты затрудняют движение ресничек мерцательного эпителия, блокируя мукоцилиарный клиренс (скорость движения мокроты замедляется или вовсе прекращается). Стагнация дренажной функции способствует колонизации микроорганизмов, пролонгации воспалительного процесса, развитию бронхиальной обструкции, вентиляционно-перфузионных нарушений и формированию оксидативного стресса. Избыток бронхиального секрета снижает активность местного иммунитета, в частности, подавляется синтез секреторного IgA [8, 9].

Многообразие лекарственных форм Лазолвана® позволяет провести оптимальный курс лечения в зависимости от возраста пациента и его индивидуальных особенностей, что очень важно в педиатрической практике. Лазолван® имеет три лекарст-венные формы – сироп, таблетки и раствор для ингаляций и приема внутрь.

Среди специалистов нередко обсуждается вопрос о сравнимой эффективности Бромгексина и Лазолвана®. При этом необходимо учитывать, что Лазолван® в качестве активной субстанции содержит амброксол, который является активным метаболитом бромгексина. Амброксол гидрохлорид превосходит Бромгексин по скорости наступления эффекта и клинической эффективности, поскольку Бромгексин в организме должен в результате сложных биохимических реакций превратиться в амброксол гидрохлорид, то его терапевтическое действие обычно проявляется только на 4–6-й день приема, к тому же Бромгексин несовместим с щелочными растворами, снижающими его биодоступность. В то время как начало действия Лазолвана® отмечается уже через 30 мин, а его биодоступность достигает 75% в сравнении с Бромгексином, у которого она не превышает 25% [10].

Особенностью фармакокинетики Лазолвана® после приема внутрь является его быстрая и полная всасываемость, но до 20–30% препарата подвергается быстрому печеночному метаболизму. После приема 30 мг препарата максимальная концентрация наблюдается через 2 ч и достигает 88,8 мкг/мл. Продолжительность действия после приема одной дозы составляет 6–12 ч [2].

При ингаляционном введении терапевтичес-

кий эффект препарата развивается также быстро – через 30 мин и сохраняется в течение 6–12 ч. Максимальный эффект отмечается уже на 2-е сутки [11].

Лазолван® способен проникать в цереброспинальную жидкость, через плаценту, а также в грудное молоко. Однако препарат имеет высокий уровень безопасности и может применяться у беременных женщин и новорожденных детей (раствор для ингаляций и приема внутрь и сироп 15 мг/5мл) [12–14].

Важными свойствами Лазолвана® является также то, что препарат облегчает боль в груди при кашле, ускоряет проникновение антибиотиков в легочную ткань, улучшает местный иммунитет респираторного тракта [15–17].

Лазолван® не содержит сахара и алкоголя, по-этому в отличие от других муколитических препаратов может применяться у больных сахарным диабетом или с нарушениями толерантности к глюкозе. Одним из преимуществ Лазолвана® является то, что у него отсутствуют противопоказания к применению при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Препарат имеет большой срок годности таблеток, сиропа 30 мг/5 мл и раствора для приема внутрь и ингаляций – 5 лет, сиропа 15 мг/5 мл – 3 года.

В педиатрической практике Лазолван® имеет ряд особенностей применения. Очень важно отметить, что его можно назначать детям с рождения, включая недоношенных новорожденных детей (в виде раствора для ингаляций и приема внутрь или сиропа 15 мг/5 мл).

Многочисленными исследованиями доказана безопасность препарата, хорошая переносимость, удобство лекарственных форм у детей и взрослых при различных болезнях нижних дыхательных путей [18–21]. Лазолван® традиционно назначается при заболеваниях ТБД, которые сопровождаются непродуктивным кашлем с образованием вязкой мокроты: острые и хронические заболевания нижних отделов респираторного тракта (бронхиты, пневмонии, врожденные и наследственные болезни органов дыхания), бронхиальная астма.

Важным условием при лечении Лазолваном® является соблюдение питьевого режима – следует использовать дополнительное количество жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Последний прием препарата должен быть не позднее 18.00 вечера, в противном случае муколитический эффект и дренажная активность наступят у ребенка во время сна. Неправильное назначение амброксола гидрохлорида в вечерние часы является самой частой ошибкой в педиатрической практике.

Обязательным моментом при использовании Лазолвана® является необходимость проведения дыхательной гимнастики и так называемого активного «откашливания», являющихся элементами кинезитерапии. При сочетанном применении Лазолвана® и кинезитерапии муколитический эффект наступает быстрее, мокрота становится менее вязкой и эффективнее удаляется из дыхательных путей, тем самым сокращаются сроки заболевания.

О необходимости дополнительной гидратации ребенка и проведении дыхательных упражнений на фоне лечения Лазолваном® педиатру следует проинформировать родителей, чтобы они в домашних условиях соблюдали эти правила с целью достижения адекватного эффекта муколитической терапии.

Длительность терапии Лазолваном® выбирается индивидуально. В среднем она составляет 4–5 дней. Если в клинической картине заболевания отмечается положительная динамика (исчезает кашель, уменьшается количество мокроты, она становится менее вязкой, исчезают хрипы в легких), то препарат целесообразно сразу отменить, так как продолжение его приема будет стимулировать секрецию слизи и провоцировать кашель. При сухом, приступообразном кашле, который сопровождает обычно начало ОРВИ, назначение Лазолвана® также оправдано для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей. У детей с хроническим бронхолегочным процессом, который развивается, например, на фоне врожденного порока развития бронхов или врожденного иммунодефицитного состояния, Лазолван® применяется длительно курсами, в возрастных дозировках, так как при этих заболеваниях мукостаз присутствует постоянно. При муковисцидозе, когда хроническое воспаление в дыхательных путях является одним из основных проявлений болезни, помимо сухости слизистой оболочки бронхиального дерева имеются эрозии, а также большое количество вязкой мокроты, Лазолван® назначается для ежедневного приема по индивидуальной схеме в составе базисной терапии [2, 3, 22, 23].

В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо. Побочные реакции при использовании Лазолвана® в нашей практике отмечались редко (менее 3%), что согласуется с данными зарубежной литературы [13, 14].

Еще одним положительным моментом амброксола гидрохлорида является возможность одновременного его назначения с антибиотиками (например, с амоксициллином, цефуроксимом, доксициклином, рифампицином, эритромицином), что является обычной практикой при лечении инфекций нижних дыхательных путей. Лазолван® способствует более активному проникновению антибиотиков в бронхиальный секрет, что существенно повышает эффективность проводимой терапии [24, 25].

Одна из частых тактических ошибок, которые совершаются на практике, – это одновременное назначение Лазолвана® и противокашле-

вых препаратов центрального действия, подавляющих кашлевой рефлекс (наркотических и ненаркотических ЛС). В этих условиях, с одной стороны, происходит активное разжижение мокроты, а с другой – устраняется кашлевой рефлекс, и удаление мокроты из дыхательных путей затрудняется. Довольно быстро, особенно у детей младшего возраста, начинается мукостаз, что в свою очередь способствует развитию осложнений, вплоть до пневмонии. Возникает так называемый эффект «заболачивания легких». Осторожно следует назначать препарат у больных с нарушением моторной функции бронхов (например, при синдроме Зиверта–Картагенера, первичной цилиарной недостаточности), а также у пациентов с обильным выделением вязкой мокроты – также из-за опасности застоя бронхиального секрета.

Следует особо подчеркнуть, что существует специальная лекарственная форма Лазолвана® для небулайзерной терапии, что позволяет его широко использовать для проведения ингаляций, как в стационаре, так и в домашних условиях, в том числе у детей раннего возраста. Ингаляционное введение Лазолвана® с помощью небулайзера, безусловно, имеет ряд неоспоримых преимуществ. Этот метод является естественным, физиологическим и не травмирует целостность тканей. Его применение целесообразно для увлажнения слизистой оболочки дыхательных путей и воздействия на мокроту с целью ее разжижения. Эффективность Лазолвана® зависит от правильного выполнения методики ингаляции [26]. Правильное проведение процедуры ингаляции является технически и психологически сложной работой, особенно для пациентов младшего возраста и тяжелых больных. Поэтому основная задача процедуры ингаляции – получить максимальный терапевтический эффект с минимумом физических и эмоциональных затрат больного и за максимально короткий срок. Раствор Лазолвана® для ингаляций, как правило, хорошо переносится детьми. За многие годы работы отделения мы не отмечали побочных эффектов, в т.ч. аллергических или психологических (отказ от процедуры) реакций. На самом деле техника проведения ингаляции проста: к 1 мл раствора Лазолвана® (7,5 мг амброксола гидрохлорида) добавляют 1 мл физиологического раствора (0,9% NaCl) на одну ингаляцию. При правильном проведении ингаляционной терапии время процедуры составляет в среднем 5–7 мин, что является физиологичным и легко выполнимым. После окончания ингаляции препарата обязательно следует провести мероприятия для улучшения дренажа ТБД и удалить мокроту (кинезитерапия).

Следует также учитывать, что в большом проценте случаев ИВЗ дыхательных путей (ОРВИ, бронхит и др.) у детей, особенно младшего возраста, протекают с явлениями бронхообструктивного синдрома, что утяжеляет состояние ребенка и затрудняет эвакуацию мокроты [27]. В подобных ситуациях необходимо ингаляции Лазолвана® сочетать с назначением бронхолитиков, как селективного b_2-адреномиметического действия, так и комбинированных, сочетающих действие м-холинолитиков и b_2-адреномиметиков (в частности, применяются растворы для ингаляции вентолина или Беродуала®) [26].

Особого рассмотрения заслуживают наиболее часто задаваемые вопросы в отношении применения Лазолвана® (со стороны практических врачей и родителей пациентов):

1) *Можно ли и нужно ли принимать совместно Лазолван® с препаратами ацетилцистеина?* ***Ответ:*** нет. Лазолван® обладает достаточно мощным муколитическим свойством. Поскольку эти ЛС имеют различную химическую структуру и действуют на разные звенья патогенеза, их совместный прием возможен только у тяжелых больных, например, при муковисцидозе;

2) *Можно ли принимать Лазолван® одновременно в сиропе и в растворе через небулайзер?* ***Ответ:*** да. Необходимо рассчитать суточную дозу препарата и распределить ее в зависимости от лекарственной формы. Например, утром – сироп внутрь, днем – ингаляция. Режим терапии подбирают индивидуально в зависимости от возраста больного, тяжести заболевания, характера пациента, приверженности к ингаляциям и др.;

3) *Можно ли делать одновременно ингаляцию Лазолвана® с Беродуалом® в одном распылителе?* ***Ответ:*** теоретически это допустимо. Однако, согласно современным протоколам по кинезитерапии, мы рекомендуем вначале сделать ингаляцию с Беродуалом®, что позволит эффективно и быстро (буквально, в течение нескольких минут) расширить бронхи, а затем ингалировать Лазолван®. При такой последовательности Лазолван® легко достигнет дистальных отделов бронхиального дерева, что сделает ингаляцию более эффективной;

4) *Существует ли необходимость назначать Лазолван® в самом начале респираторного заболевания, когда кашель еще сухой и мокроты немного?* ***Ответ:*** да. Лазолван® увлажняет слизистую оболочку дыхательных путей, стимулирует работу бокаловидных клеток, облегчая, тем самым, дренаж ТБД, а также повышает продукцию сурфактанта, что способствует улучшению состояния ребенка и ускоряет сроки выздоровления.

Таким образом, амброксол гидрохлорид (Лазолван®) обладает комплексным лечебным эффектом: высокой муколитической эффективностью с выраженным отхаркивающим действием, противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также стимулирует синтез сурфактанта и местный иммунитет слизистых оболочек респираторного тракта. Лазолван® имеет несколько лекарственных форм для использования в детской

практике (сироп для приема внутрь и раствор для ингаляций и для приема внутрь), обладает высокой биодоступностью и хорошей переносимостью, практически не имеет побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 тт. М.: Медицина, 1998; Т. 1: 358–367.

2. *Амелина Е.Л., Анаев Э.Х, Красовский С.А. и др.* Муко-активная терапия. Под ред. А.Г. Чучалина, А.С. Белевского. М.: ИД «Атмосфера», 2006.

3. *Симонова О.И.* Дорназа альфа: три клинических эффекта. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (2): 26–32.

4. *Нурмухамедов Р.Х.* Простуда. Consilium provisorum. 2001; 1 (1): 15–18.

5. *Каррер П.* Курс органической химии. 2-е изд. Под ред. М.Н. Колосова. Л.: ГНТИХЛ, 1962: 1092–1093.

6. *Джилл Фаррер-Холлс.* Ароматерапия. Полное руководство по применению эфирных масел: Пер. с англ. М.: «Кладезь-Букс», 2006: 400 с.

7. *Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В.* Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Справочное руководство. М.: Универсум Паблишинг, 1996: 176 с.

8. *Disse K.* The pharmacology of ambroxol – review and new results. Eur. J. Resp. Dis. 1987; 71 (Suppl. 153): 255–262.

9. *Овчаренко С.И.* Муколитические (мукорегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. РМЖ. 2002; 10 (4): 153–157.

10. Лекарственные препараты в России. Справочник Видаль. М.: Астрофармсервис, 2001: 3–46.

11. *Симонова О.И.* Лазолван при небулайзерной терапии у детей. Рос. пед. журнал. 2009; 5: 52–55.

12. Инструкция по медицинскому применению препарата Лазолван®. Регистрационный номер: сироп 15 мг/5 мл П №014992/03 от 17.03.2010; сироп 30 мг/5 мл П №014992/02 от 04.03.2010; таблетки П №014992/01 от 04.03.2010.

13. *Weinmann H-M.* Ambroxol in paediatrics. Therapiewoche. 1981; 31: 7940–7947.

14. *Wauer RR, Schmalish G, Bohme B, et al.* Randomised double blind trial of ambroxol for the treatment of respiratory distress syndrome. Eur. J. Paediatr. 1992; 15: 357–363.

15. *Weiser T.* Ambroxol: a CNS Drug? CNS Neuroscience&Therapeutics. 2008; 14 (1): 17–24

16. *Braga PC.* Antibiotic penetrability into bronchical mucus: Pharmocokinetics and Clinical considerations. Curr. Ther. Res. 1991; 49: 300–327.

17. *Wiemeyer JCM.* Influence of ambroxol on bronchopulmonary levels of antibiotics. Arzneim. Forsch. Drug. Res. 1981; 31 (1) (6): 974–976.

18. *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.: Посад, 2000: 53 с.

19. *Самсыгина Г.А.* Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии. Педиатрия. 2005; 5: 85–91.

20. *Principi N, Zavattini G.* Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. Int. J. Pharm. Res. 1986; 6 (5): 369–372.

21. *Зайцева О.В.* Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. РМЖ. 2009; 19: 1217–1222.

22. *Волков И.К., Лукина О.Ф., Тыло О.В., Кушелевская О.В.* Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей. Consilium medicum (Прилож. 1 Педиатрия). 2005: 33–36.

23. *Kupczyk M, Kuna P.* Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties. Pol. Merkuriusz. Lek. 2002; 12 (69): 248–252.

24. *Fraschini F, Scaglione F, Scarpazza G, Marchi F, Calzavara M.* Effects of a Mucolytic Agent on the Bioavailability of Antibiotics in Patients with Chronic Respiratory Diseases. Curr. Ther. Res. 1988; 43: 734–742.

25. *Spatola J, Poderoso J, Wiemeyer J, et al.* Influence of Ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. Arzneim. Forsch. Drug Res. 1987; 37 (11) (8): 965–966.

26. *Хрущев С.В., Симонова О.И.* Физическая культура детей с заболеваниями органов дыхания. Учебное пособие. М.: Медицина, 2006: 304 с.

27. *Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и др.* Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей. Врач. 2009; 12: 78–82.