УДК 615.235

Ф.Т. Малыхин [1]*, А.А. Визель [2], И.Ю. Визель [2]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», кафедра пропедевтики внутренних болезней
[2] ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», кафедра фтизиопульмонологии

ПРИМЕНЕНИЕ МУКОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Резюме

Россия относится к странам, где в клинической практике широко распространено применение муколитических препаратов. При хроническом бронхите, ХОБЛ, ОРВИ с затяжным кашлевым синдромом, пневмонии, туберкулёзе и многих других состояниях применение отхаркивающих и мукорегулирующих препаратов встречается часто. Среди синтетических муколитиков в практику достаточно давно был внедрён бензиаламин бромгексин, а затем и его производное — амброксола гидрохлорид, обладающий лучшей фармакокинетикой и фармакодинамикой. Применение амброксола (Амбробене) у больных с кашлем, сопровождающимся затруднённым отхождением мокроты, целесообразно, поскольку способствует реализации защитного кашлевого рефлекса, обеспечивающего эвакуацию вязкой мокроты или инородных частиц из дыхательных путей.

Ключевые слова: *кашель, терапевт, муколитики, амброксола гидрохлорид, Амбробене.*

Abstract

Russia is among the countries where using of mucolytic drugs in clinical practice is widespread. In chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory syndrome with prolonged cough, pneumonia, tuberculosis and many other pathologies using of expectorants and mucoregulating drugs is common. Among the synthetic mucolytics benzyalamine bromhexine has been introduced for a long time in practice; and then its derivative — ambroxol hydrochloride which has better pharmacokinetics and pharmacodynamics. Using of ambroxol (Ambrobene) in patients with cough, accompanied by difficult expectoration, is useful as it promotes the implementation of the protective cough reflex, providing evacuation of viscous mucus or foreign particles from the respiratory tract.

Key words: *cough, therapist, mucolytics, ambroxol hydrochloride, Ambrobene.*

НДП —нижние дыхательные пути, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, БА — бронхиальная астма, СРО — свободнорадикальное окисление, АФК — активные формы кислорода, ПОЛ — перекисное окисление липидов, СКС — системные кортикостероиды, АБП — антибактериальные препараты.

Ведущие причины возникновения кашля многочисленны: заболевания органов дыхания, в том числе при вдыхании разных раздражающих веществ (табачный дым, газы, пыль); патология ЛОР-органов; патология сердечно-сосудистой системы, прежде всего сопровождающаяся развитием сердечной недостаточности; патология желудочно-кишечного тракта, главным образом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нежелательные эффекты при приёме лекарственных веществ (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, амиодарона и др.), порошковых форм лекарственных препаратов, вдыхании кислорода; психоэмоциональные расстройства [6]. Значение проблемы кашля столь велико, что национальные респираторные общества создают руководства по диагностике и лечению пациентов, страдающих острым или хроническим кашлем [14].

Следует отметить, что болезни органов дыхания в последние десятилетия занимают одно из ведущих мест в структурах заболеваемости и смертности населения. Среди них лидируют хронические заболевания НДП: хронический бронхит, ХОБЛ, БА. Общей чертой их патогенеза является нарушение мукоцилиарного клиренса, а одним из первых и наиболее важных симптомов является кашель, выполняющий защитную функцию — удаление излишка бронхиального секрета. Вязкая мокрота может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для её отделения. Связанные с этим патофизиологические изменения указывают на необходимость применения не только этиотропных, но и муколитических (мукорегуляторных) препаратов, улучшающих или облегчающих отделение патологически изменённого бронхиального секрета, предотвращающих мукостаз, улучшающих мукоцилиарный клиренс, уменьшающих вероятность микробной колонизации НДП, снижающих частоту госпитализаций и смертность больных, особенно пациентов с хрони-

*Контакты. E-mail: fmalykhin@yandex.ru. Телефон: (8652) 72-41-62

ческими рецидивирующими воспалительными заболеваниями лёгких [8].

Мукоактивные лекарственные средства

Выделяют три основные группы мукоактивных лекарственных препаратов в зависимости от преобладающего механизма действия — экспекторанты, мукокинетики и муколитики.

Экспекторанты облегчают выведение мокроты за счёт увеличения ее гидратации. Ограничивает их применение неэффективность кашля при слабости дыхательной мускулатуры, травмах грудной клетки, поражениях центральной нервной системы, приёме психотропных препаратов и т.д. Экспекторанты могут приводить к усилению отёка слизистой оболочки бронхов и нарушению центральной гемодинамики, что нежелательно при выраженной бронхиальной обструкции и застойной сердечной недостаточности.

Мукокинетики облегчают движение мокроты по бронхиальному дереву, прежде всего за счёт активации мукоцилиарного клиренса и уменьшения бронхиального сопротивления. Однако следует помнить, что рутинное назначение адреномиметиков в качестве мукокинетиков при необструктивных формах бронхита не рекомендуется.

Муколитики — это лекарственные средства, уменьшающие вязкость мокроты за счёт разрыва полимерных структур бронхиального секрета. Особо выделяется среди них амброксол (Амбробене), один из наиболее часто назначаемых мукоактивных препаратов. Он представляет собой активный метаболит бромгексина, синтетического производного аналога природного алкалоида вазицина, издавна используемого в восточной медицине. Амброксол оказывает действие, подобное свойствам бромгексина — одновременно муколитика и мукокинетика, однако скорость его действия и клиническая эффективность значительно выше (Амбробене начинает действовать уже через 30 минут после приёма внутрь, в сравнении с 24–48 ч у бромгексина) [3, 20]. Кроме того, амброксол лишён свойственной бромгексину способности вызывать бронхоспазм, что позволяет применять его у больных БА. Амброксол проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко, но доказана его безопасность для плода и грудных детей. При необходимости препарат может применяться у беременных женщин, кормящих матерей и грудных детей. Препарат при длительном применении продемонстрировал свою безопасность.

Патогенез нарушений мукоцилиарного клиренса при заболеваниях НДП имеет многофакторный характер. Соответственно, и препараты, противодействующие им, для достижения высокой эффективности должны обладать разнонаправленностью действия. Именно таким средством выбора среди муколитиков в настоящее время является амброксол, который, прежде всего, стимулирует выработку сурфактанта в клетках Клара и альвеолярных пневмоцитах 2 типа и препятствует его разрушению [20]. Применение амброксола потенциально необходимо при лечении больных с ХОБЛ, БА, постоянно получающих ингаляционную терапию, в том числе длительное лечение кислородом.

Амброксол является муколитическим препаратом с выраженным отхаркивающим действием [20]. Он разжижает мокроту за счёт стимуляции серозных клеток желёз слизистой оболочки бронхов, нормализуя соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты; стимулирует выработку ферментов, расщепляющих связи между мукополисахаридными фибриллами мокроты, дезоксирибонуклеиновыми кислотами; стимулирует образование сурфактанта, что также нормализует реологические показатели мокроты, уменьшая её вязкость и адгезивные свойства; стимулирует мукоцилиарный транспорт активацией движения ресничек и препятствует их адгезии, способствуя эвакуации мокроты [11]. Кроме того, имеются доказательства подавления амброксолом адгезии к слизистой оболочке бронхиального дерева ряда возбудителей инфекций НДП, таких как *S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus, P. aeruginosa* и *E. coli.*

Амброксол также характеризуется противоотёчным, иммуномодулирующим эффектами и отсутствием бронхоспастического действия, благодаря чему может быть интересен как муколитик выбора при обострениях БА, связанных с вирусными и бактериальными инфекциями, и при возникновении необходимости приёма антибиотиков [9].

Амброксола гидрохлорид: исследования продолжаются

Отечественная Федеральная программа по лечению больных с ХОБЛ рекомендует применение муколитиков при необходимости и во время обострений, и во время рецидивов заболевания [5]. Оксидативный стресс, развивающийся в результате воздействия экзогенных аэрополлютантов и в первую очередь табачного дыма, способствует развитию воспалительного процесса с привлечением нейтрофилов и макрофагов. Ведущая роль в развитии воспаления и его обострения у больных ХОБЛ принадлежит процессам СРО: продукции АФК и ПОЛ. АФК определяют микробицидный потенциал фагоцитирующих клеток, однако при чрезмерной их продукции метаболиты кислорода инициируют ПОЛ, повреждают окружающие ткани, вызывают появление ряда биологически активных соединений. Учитывая изложенное, использование лекарственных средств (Амбробене), устраняющих нарушения СРО у больных ХОБЛ, является патогенетически обоснованным [13]. Как показали многочисленные

исследования, для лечения амброксолом характерно снижение генерации АФК в крови, увеличение антиоксидантной защиты за счёт увеличения количества и активности эндогенных антиоксидантных ферментов и в результате уменьшения количества и/или активности клеток воспаления. [4, 17, 36]. Кроме того, амброксол подавляет деградацию гиалуроновой кислоты под воздействием гидроксильных радикалов [21]. Группа пульмонологов из Башкортостана изучила продукцию активных форм кислорода в крови у больных ХОБЛ: лечение амброксолом сопровождалось снижением генерации активных форм кислорода в крови, улучшением клинических показателей [4]. Было установлено, что ингаляции препарата приводили к достоверному улучшению клинической симптоматики и функциональных параметров. Это позволило снизить дозу гормонов и избежать нежелательных явлений [2]. Эффективность небулайзерной терапии амброксолом с целью коррекции нарушений сурфактантной системы была показана при предоперационной подготовке больных прогрессирующим деструктивным туберкулёзом лёгких [1].

Амброксол посредством стимуляции выработки сурфактанта способствует регулированию реологических свойств бронхолёгочного секрета, снижению вязкости слизи, повышает текучесть мокроты и облегчает её выделение. Кроме того, препарат оказывает секретомоторное и мукокинетическое действие, способствует регенерации реснитчатых клеток мерцательного эпителия, восстанавливая мукоцилиарный транспорт [23].

Следует отметить противовоспалительное и иммуномодулирующее действие амброксола [22]. Амброксол усиливает местный иммунитет, активируя тканевые макрофаги и повышая продукцию секреторного IgA, а также оказывая угнетающее действие на продукцию мононуклеарами медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли), усиливает естественную защиту лёгких, увеличивая макрофагальную активность [25].

Весьма ценна показанная в эксперименте возможность разрушения при лечении амброксолом структуры биоплёнки мукоидных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* на трубках, используемых для интубации и уменьшения бактериальной нагрузки, ослабления патологических изменений в лёгких, вызванных синегнойной палочкой биоплёнки. Амброксол может быть адаптирован для использования в клиническом лечении муковисцидоза и уменьшения образования биопленки и колонизации НДП [15].

В июле 2013 г. появилась публикация японских учёных, которые изучили подавляющее влияние амброксола на риновирусную инфекцию (RV14), главную причину обострений ХОБЛ в первичной культуре клеток эпителия трахеи человека. Было показано, что амброксол был способен модулировать воспаление дыхательных путей посредством уменьшения продукции цитокинов при риновирусной инфекции [24]. Ранее было показано, что амброксол влияет на факторы защиты от инфекций. Японские интернисты изучали влияние амброксола на секрецию ИЛ-12 и ИЛ-10 альвеолярными макрофагами человека. Амброксол усиливал индуцированную липополисахаридом секрецию ИЛ-12, отношение ИЛ-12/ИЛ-10 возросло. Было сделано заключение о том, что амброксол усиливал воспалительную реакцию и клеточный иммунитет, содействуя развитию Th1-клеток, посредством смещения баланса в сторону преобладания ИЛ-12 [7]. Ещё более ранняя работа свидетельствовала о целесообразности применения амброксола при туберкулёзе, поскольку он обладает pH-завимым эффектом подавления роста *Mycobacterium tuberculosis*. Поскольку амброксол накапливается в макрофагах, он может иметь клинически значимое влияние на микобактерии туберкулёза. Это сочетается с непрямыми эффектами, включая повышение уровня лизоцима в бронхиальном секрете и уровня рифампицина в ткани лёгкого и мокроте, и вероятно эвакуацию содержащей микобактерии мокроты из полостей и бронхов. Всё это создает потенциальную пользу дополнительного назначения амброксола в лечении туберкулёза [10].

Способ доставки и эффективность препарата

Амброксол был детально изучен при применении в виде оральных форм оригинального препарата — таблеток, сиропа, раствора. Однако с развитием небулайзерной терапии создатели амброксола разработали и зарегистрировали *ингаляционную форму,* исследования которой во многом превзошли ожидания. Польские пульмонологи и аллергологи провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование клинических симптомов и избранных параметров вентиляции ингаляций амброксола у больных ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострениями. Все больные получали одинаковое лечение, типичное для обострений ХОБЛ (СКС, внутривенные инфузии эуфиллина, антибиотики, небулизацию бронхолитиков и оксигенотерапию). Параметры спирометрии и клинические симптомы сравнивали в исходном состоянии и через 1 и 3 дня после завершения терапии. К концу лечения в обеих группах возникло улучшение $ОФВ_1$ и $МОС_{50}$, но улучшение было более быстрым среди получавших амброксол, что могло повлиять на стоимость терапии. Применение амброксола не сопровождалось учащением нежелательных явлений [12].

Препарат Амбробене выпускается в разнообразных лекарственных формах (таблетки, сироп, капсулы

Амбробене

Жить без кашля правильней!
“Натюрлих!”*

Лекарство от кашля для детей с 1-го дня жизни.

Разжижает мокроту, способствует ее откашливанию

Сделано в ГЕРМАНИИ

* Естественно

реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

пролонгированного действия для однократного приёма в течение суток, раствор для инъекций, раствор для ингаляций и приёма внутрь), что позволяет применять его в нужных ситуациях у различных категорий пациентов. Например, ретардная форма удобна для лиц, которым неприемлемо использовать во время работы лекарства с большой кратностью приёма, а также для повышения комплаентности у больных, страдающих забывчивостью. Сироп Амбробене обычно применяется в педиатрической практике. Доставка лекарственного вещества непосредственно в орган-мишень считается «золотым стандартом» при лечении заболеваний органов дыхания. Предпочтение ингаляционному способу введения амброксола следует отдавать больным с обострением БА (с признаками мукостаза) и ХОБЛ (особенно в пожилом возрасте, при наличии мукостаза и бронхоэктазов) [4].

Разнообразие форм выпуска препарата весьма оправдано, т.к. например использование пероральных форм муколитиков не всегда эффективно при фиброзирующих альвеолитах вследствие того, что грубые фиброзные изменения в лёгких захватывают и сосуды, в результате чего ограничивается поступление препарата через микроциркуляторную сосудистую сеть. Кроме повышения доступности амброксола, небулайзерное его введение даёт возможность сочетать применение препарата у этих лиц с оксигенотерапией [2]. У больных с хроническими формами туберкулёза лёгких (фиброзно-кавернозным и цирротическим) при небулайзерном введении амброксола за счёт улучшения дренажа бронхов достигается повышением эффективности химиотерапии. Пациенты с тяжёлым течением пневмонии нередко нуждаются в дополнительных мерах по улучшению дренажа мокроты, что с успехом достигается при использовании ингаляционного пути введения амброксола. В то же время в практике послеоперационного ведения больных после больших хирургических вмешательств применение небулайзерного введения амброксола — эффективное средство профилактики пневмоний. Ингаляционный метод введения амброксола в сочетании с этиотропной и бронхолитической терапией позволяет проводить эффективное лечение наиболее тяжёлых контингентов больных с заболеваниями респираторной системы в любом возрасте и в практически любых условиях.

Лекарственные взаимодействия амброксола

Особое внимание в аспекте взаимодействия амброксола с другими препаратами обращает на себя потенцирование им действия АБП [18]. Суммируя многочисленные публикации, содержащие экспериментальные и полученные в клинических условиях данные (в том числе в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании), можно говорить о том, что комбинированное применение β-лактамных, макролидных антибиотиков, тетрациклинов, цефалоспоринов и фторхинолонов с амброксолом приводит к повышению эффективности антибактериальной терапии и улучшению клинического течения заболевания у пациентов с пневмонией и обострением хронического бронхита как у взрослых, так и у детей [19]. Сочетание АБП с амброксолом не приводит к повышению частоты развития побочных эффектов, т.к. концентрация АБП повышается только в очаге инфекции (в бронхоальвеолярном секрете и лёгких) без изменения их концентрации в плазме крови [16].

Необходимо отметить, что амброксол хорошо сочетается не только с АБП, но и с другими средствами, используемыми в качестве стандартного лечения патологии НДП и её осложнений (глюкокортикостероиды, бронхолитики, диуретики, сердечные гликозиды).

Выводы

Таким образом, мукоактивные препараты, в том числе амброксол заслуженно занимают значимое место в лечении респираторной патологии. Амброксол является эффективным мукорегуляторным препаратом, обладающим муколитическим и мукокинетическим действием, двумя из трёх возможных механизмов действия препарата-антиоксиданта, способностью усиливать эффективность антибиотикотерапии. Комплексный механизм действия, многообразие клинических эффектов, высокая безопасность амброксола определяют его широкое применение в пульмонологической практике. Новые данные о механизмах влияния препарата позволяют предполагать расширение использования амброксола при лечении заболеваний органов дыхания. Столь глубокое изучение механизмов действия и растущая доказательная база клинической эффективности амброксола, полученная прежде всего при исследованиях оригинального препарата, привела к созданию качественных воспроизведённых форм препарата, среди которых — генерик немецкого производства Амбробене. Он имеет различные формы выпуска: таблетки, сироп, капсулы пролонгированного действия (приём 1 раз в день), раствор для инъекций, раствор для ингаляций и приёма внутрь. Для детей с первых дней жизни разрешены раствор для приёма внутрь и ингаляций и сироп. Амбробене производится на современном, высокоточном оборудовании в Германии. В процессе изготовления проводится многоступенчатый контроль качества в соответствии со стандартами Европейского Союза, что отличает его от других генериков амброксола. Ингаляционная форма Амбробене пригодна для доставки с помощью большинства существующих небулайзеров, обеспечивающих высокую респирабельную фрак-

цию частиц в ингаляте (2–5 микрон) — компрессорных, ультразвуковых, сетчатых. Небулайзерная терапия признана надёжным методом лечения бронхолёгочной патологии, поскольку её эффективность минимально связана с координацией и усилием вдоха. Более того, современные небулайзеры могут поддерживать температуру раствора, предупреждая реакцию на холодный ингалят, ряд устройств могут создавать прерывистое сопротивление выдоху, своеобразный респираторный массаж, который облегчает отхождение мокроты. Инспирация аэрозоля возможна через мундштук, маску, либо посредством включения в дыхательный контур объёмного респиратора в реанимационном отделении. Важным свойством амброксола является его совместимость при ингаляции с бронхолитиками короткого действия, что важно в терапии ХОБЛ и других бронхообструктивных состояний. Учитывая современные требования регистрационных органов и Министерства здравоохранения России можно ожидать новых постмаркетинговых исследований и ретроспективной аналитики применения новых генерических форм амброксола.

Список литературы

1. *Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н., Жилин Ю.Н., Ерохин В.В.* Современные технологии в предоперационной подготовке и послеоперационном периоде у больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом лёгких // Проблемы туберкулеза и болезней лёгких. 2008; (9): 25-8.
2. *Макарьянц Н.Н., Шмелев Е.И.* Использование новых схем терапии больных с острым, подострым и хроническим вариантами экзогенного аллергического альвеолита // Вестник РАМН. 2012; 11: С. 39–44.
3. Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина / М. , 2007. Т. 1.
4. *Фархутдинов У.Р., Петряков В.В., Фархутдинов Р.Р., Фархутдинов Ш.У.* Муколитическая терапия при обострении хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. 2012. №1. С. 47-51.
5. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. Федеральная программа / Под ред. А. Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. / М., 2004.
6. *Чучалин А.Г., Абросимов В.Н.* Кашель (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение) / Рязань, 2000.
7. *Aihara M., Dobashi K., Akiyama M.* et al. Effects of N-acetylcysteine and ambroxol on the production of IL-12 and IL-10 in human alveolar macrophages // Respiration. 2000; 67(6): 662–671.
8. *Chang C., Cheng A., Chang A.* Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011. pub. 3.
9. *Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B.* Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. Inflamm. Res. 1999; 48 (2): 86–93.
10. *Grange J.M., Snell N.J.* Activity of bromhexine and ambroxol, semi-synthetic derivatives of vasicine from the Indian shrub Adhatoda vasica, against Mycobacterium tuberculosis in vitro // J. Ethnopharmacol. 1996; 50(1): 49–53.
11. *Hasegawa I., Niisato N., Iwasaki Y., Marunaka Y.* Ambroxol-induced modification of ion transport in human airway Calu-3 epithelia. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006; 343: 475-482.
12. *Jahnz-Rózyk K., Kucharczyk A., Chciałowski A.,* Płusa T. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients // Pol. Merkur Lekarski. 2001; 11(63): 239-243.
13. *Jang Y.Y., Song J.H., Shin Y.K.* et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. Pharmacol. Toxicol. 2003; 92 (4): 173–179.
14. *Kardos P., Berck H., Fuchs K.H.* et al. Guidelines of the german respiratory society for diagnosis and treatment of adults suffering from acute or chronic cough. Pneumologie. 2010; Vol. 64, № 6. P. 336 –373.
15. *Lu Q., Yu J., Yang X.* et al. Ambroxol interferes with Pseudomonas aeruginosa quorum sensing. Int. J. Antimicrob. Agents. 2010; 36(3): 211-215.
16. *Matsumae A., Toyoda S.* Blood and lung levels of antibiotics after administration of a secretolytic substance NA 872 (ambroxol Hydrochloride). Chemotherapy. 1983; 31: 202-6.
17. *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; 140 (4): 736–742.
18. *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: 393–401.
19. *Principi N., Zavattini G.* Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. Int. J. Clin. Pharm Res. 1986; VI (5): 369-72.
20. *Rubin B.* Mucolytics, Expectorants, and Mucokinetic Medications. Respir Care. 2007; 52 (7): 859–865.
21. *Stetinova V., Herout V., Kvetina J. In vitro* and in vivo antioxidant activity of ambroxol // Clin. Exp. Med. - 2004; 4 (3): 152–158.
22. *Su X., Wang L., Song Y., Bai C.* Ambroxol inhibited proinflammatory cytokines, reduced lung inflammation and accelerated recovery from LPS-induced ALI. Intensive Care Med. 2004; 30 (1): 133–140.
23. *Wunderer H., Morgenroth K., Weis G.* The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol. Med. Monatsschr. Pharm. 2009; Vol.32, №.2. P.42 – 47.
24. *Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K., Ota C., Kubo H., Nagatomi R.* Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells // Arch. Pharm. Res. 2013 Jul 16. [Epub ahead of print]
25. *Yang B., Yao D.F., Ohuchi M.* et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. Eur. Respir. J. 2002; 19 (5): 952–958.
26. *Zhao S.P., Guo Q.L., Wang R.K., Wang E.* Oxidative and anti-oxidative effects of ambroxol on acute hydrochloric acid-induced lung injury in rats. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2004; 29 (5): 586–8.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Руководство и редакция журнала выражают благодарность компании «Тева».