

М.М.Илькович, Т.Е.Гембицкая, Н.Т.Панина

Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных с острыми и хроническими болезнями органов дыхания

НИИ пульмонологии ГОУ ВПО "Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова": 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

M.M.Ilkovich, T.E.Gembitskaya, N.T.Panina

Pharmacological correction of mucociliary clearance disorders in the patients with acute and chronic lung diseases

Key words: mucocactive drugs, mucociliary clearance, carbocysteine lisine salt, acute bronchitis, chronic obstructive lung disease.

Ключевые слова: мукоактивная терапия, мукоцилиарный клиренс, карбоцистеина лизиновая соль, острый бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких.

Острым и хроническим воспалительным заболеваниям органов дыхания подвержены пациенты всех возрастных групп, и наиболее часто они встречаются в клинической практике терапевтов, пульмонологов, педиатров. Помимо врачебно-терапевтических проблем, они связаны со значительными социально-экономическими последствиями, которые напрямую зависят от распространенности этих заболеваний. Во всех случаях, вне зависимости от вида патологии и уровня поражения органов дыхания (верхних или нижних дыхательных путей) происходит количественное и качественное изменение секреции слизи, являющейся важным компонентом защиты респираторного тракта от вредного воздействия окружающей среды. В бронхолегочной системе существует несколько защитных механизмов, обеспечивающих стерильность бронхиального дерева. Одним из основных является мукоцилиарный клиренс (МЦК). Он реализуется в реснитчатом аппарате мерцательного эпителия и секреторной системе дыхательных путей. Первой реакцией слизистой верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева на чужеродный материал (инфекционной или неинфекционной природы) является защитная реакция со стороны МЦК, которая заключается в гиперсекреции и изменении физико-химических свойств слизи, скорости ее движения и т. д., направленных на удаление повреждающего агента. Повторные острые инфекции и / или раздражающее постоянное действие внешних поллютантов вызывают существенные изменения строения и функции слизистой дыхательных путей, приводят к негативным патофизиологическим последствиям: заставанию секрета и его обсеменению бактериями, обструкции, переходу острого воспаления в хроническую форму. В последнее время все чаще встречается термин "секреторные заболевания", к которым относят острые отиты, острые бронхиты, хронические бронхиты, обострения хронической обструктив-

ной болезни легких (ХОБЛ), некоторые формы бронхиальной астмы (БА), бронхоэктатическую болезнь и т. д., поскольку все они характеризуются изменением мукорегуляции.

Комплексная терапия, применяемая у таких пациентов, согласно современным рекомендациям, включает в себя использование противовоспалительных, бронхолитических, антибактериальных препаратов и, в большинстве случаев, мукоактивных лекарственных средств. Вместе с тем в GINA пересмотра 2007 г. (Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких) указано, что "широкое применение муколитических (мукокинетических, мукорегуляторных) средств в настоящее время не может быть рекомендовано" (уровень доказательности D). Несмотря на большое количество работ, посвященных мукоактивной терапии при острых и хронических заболеваниях легких, и обширный положительный опыт, необходимость ее применения по-прежнему обсуждается.

Термин "мукоактивные препараты" объединяет лекарственные средства, воздействующие на секреторную активность слизистой или на сам секрет при помощи различных механизмов. Это гетерогенный фармакологический класс. Принята классификация мукоактивных средств, основанная на их фармакодинамике, т. е. способности непосредственно или опосредованно воздействовать на секрет (табл. 1).

В настоящее время в практике применяются в основном неферментные муколитики (амброксол и ацетилцистеин) и ферментные — дорназа альфа, а также мукорегуляторы на основе карбоцистеина и его солей. Остальные занимают второстепенное положение или не используются вовсе [1]. Муколитические (или секретолитические) препараты в подавляющем большинстве случаев оптимальны при лечении заболеваний органов дыхания. Они воздействуют на гель-фазу бронхиального секрета

Таблица 1
Классификация мукоактивных препаратов

Прямое действие	Препараты, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи		S-карбоксиметилцистеин
	Препараты, изменяющие адгезию гелеобразного слоя		Амброксол
	Препараты, влияющие на золь и гидратацию		Соли натрия, соли калия
	Летучие вещества и бальзамы		Терпены
Непрямое действие	Препараты, разрушающие полимеры слизи	Тиолы	Ацетилцистеин
		Ферменты	Трипсин, химотрипсин
		Другие	Гипертонический р-р, неорганические йодиды

и эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Большинство из них имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный, эндобронхиальный, внутривенный и др.), что позволяет повысить эффективность и расширить возможности комплексной терапии.

Протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин) уменьшают вязкость и эластичность мокроты, разрушая пептидные связи в молекуле белка, и могут оказывать противоотечное и противовоспалительное действие. Однако эти препараты сейчас практически не применяются в пульмонологии, т. к. способны спровоцировать бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции. Исключение составляет рекомбинантная ДНКаза — дорназа альфа, которая считается "золотым стандартом" муколитической терапии больных муковисцидозом, а в последние годы завоевывает все новые позиции в терапии различных гнойных поражений дыхательных путей.

N-ацетилцистеин (NAC) является активным муколитическим препаратом и используется в клинической практике > 30 лет. Механизм его действия основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует резкому уменьшению вязкости слизи и гноя. Кроме того, препарат содержит в себе основу глутатиона — главной антиокислительной системы организма, способствуя его синтезу в дыхательных путях, что снижает свободнорадикальное повреждение клеток. Это очень важно в терапии длительной интенсивной воспалительной реакции [1].

Многочисленные исследования, проведенные среди больных с различными формами хронического бронхита, показали, что многомесячное использование NAC в дозе 400–600 мг в сутки снижает частоту обострений хронического бронхита, уменьшает их тяжесть и длительность антибактериальной терапии. По результатам регрессионного анализа, NAC оказался единственным независимым фактором, снижавшим бактериальную обсемененность бронхов. В исследовании BRONCUS [2] было показано достоверное снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ под действием длительного приема NAC, а также уменьшение гиперинфляции легких: снизилась остаточная емкость и повысилась жизненная емкость легких.

Показанием к применению ацетилцистеина являются острые, рецидивирующие и хронические

заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся образованием вязкой гнойной мокроты. Препарат эффективен при приеме внутрь, эндобронхиальном и сочетанном введении. Длительность курса при хронических заболеваниях может составлять 2–3 нед. При использовании ацетилцистеина в качестве антиоксиданта курсы лечения у больных хроническими заболеваниями легких могут достигать ≥ 6 мес., а доза препарата может быть увеличена до 1 200 мг, а по некоторым рекомендациям, и до 1 800 мг в сутки. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом, так как в 1/3 случаев отмечают усиление бронхоспазма. Описано и раздражающее действие NAC на слизистую желудка.

Амброксола гидрохлорид является активным метаболитом бромгексина, обеспечивающим выраженный отхаркивающий эффект. Муколитический эффект амброксола проявляется в нескольких механизмах. Препарат влияет на синтез бронхиального секрета, выделяемого клетками слизистой оболочки бронхов, путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот, что разжижает мокроту и улучшает ее выделение. Другим механизмом является стимуляция секреции гликопротеидов и связанное с этим мукокинетическое действие.

Важной особенностью амброксола является его способность увеличивать содержание сурфактанта в легких, блокируя распад, усиливая синтез и секрецию сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах II типа. Сурфактант является важнейшим фактором, поддерживающим поверхностное натяжение легких и улучшающим их растяжимость, участвует в транспорте чужеродных частиц из альвеол до бронхиального отдела, где начинается мукоцилиарный транспорт. Кроме того, описано непосредственное активирующее действие амброксола на реснички мерцательного эпителия [3].

Препарат разрешен к применению во II и III триместрах беременности, что свидетельствует о его безопасности, а синтез сурфактанта стимулируется у плода даже в случае, если амброксол принимает мать. Таким образом, он применяется для профилактики и терапии респираторного дистресс-синдрома, бронхолегочной дисплазии и терапии респираторных заболеваний у новорожденных. Способность ускорять созревание легочной ткани плода при угрозе преждевременных родов доказана только для глюкокортикостероидов и амброксола. Эффективность их

сопоставима, но безопасность амброксола значительно выше.

Интересным свойством данного препарата является потенцирование действия антибактериальной терапии за счет повышения концентрации антибиотика в альвеолах и слизистой оболочке бронхов. Применяют амброксол при острых и хронических заболеваниях органов дыхания, включая БА, бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Он может использоваться у детей любого возраста, даже недоношенных, а также при беременности.

Среди специфических мукоактивных средств, обладающих непрямым действием, особенный интерес представляют препараты, воздействующие как на количество секрета, так и на его реологические свойства. Основные соединения, относящиеся к этой категории, имеют в своем составе степронин, соберол, карбоцистеин и карбоцистеина лизиновую соль — S-карбоцистеин-лизин. Карбоцистеин одновременно оказывает мукорегулирующее и муколитическое действие. Мукорегулирующий эффект карбоцистеина заключается в непосредственном воздействии на вырабатывающие секрет клетки, находящиеся в подслизистых железах и поверхностном эпителиальном слое. Препарат уменьшает число бокаловидных клеток, гипертрофию слизистых желез, за счет чего снижается секреция слизи. Муколитическое действие карбоцистеина реализуется посредством увеличения синтеза сиаломуцинов, что позволяет нормализовать соотношение последних с фукомуцинами, тем самым уменьшая вязкость бронхиального секрета.

Карбоцистеин активизирует фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхиального дерева — сиаловую трансферазу. В результате между слоем патологической слизи и слизистой оболочкой дыхательных путей образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно она контактирует с ресничками мерцательного эпителия, создавая условия для возобновления нормального МЦК, улучшая вязкость и эластичность секрета. Карбоцистеин потенцирует МЦК за счет усиления деятельности ресничек мерцательного эпителия.

S-карбометилцистеин — S-замещенное производное L-цистеина. Препарат не содержит свободных SH-групп. Соединение S-карбометилцистеина с лизином обеспечивает лучшее всасывание действующего вещества при неизменной клинической эффективности. Специфический механизм действия карбоцистеина лизиновой соли привлек внимание исследователей и клиницистов. Результаты экспериментальных, фармакологических и клинических ис-

пытаний, помимо подтверждения терапевтического эффекта, способствовали более полному определению фармакодинамического действия. Кроме прямого влияния на муциногенную клетку были обнаружены и другие эффекты препарата — антихемотаксический, антиоксидантный и ионорегуляторный (открытие хлорных каналов и регуляция тока воды), благодаря чему появились дополнительные показания к назначению препарата при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, и даже при таком тяжелом наследственном заболевании, как муковисцидоз.

В опытах на животных [4] посредством инстилляций свиной эластазы в трахею крысам вида *Sprague Dawley* были получены классические изменения в легких, наблюдаемые при ХОБЛ, в т. ч. гипертрофия и гиперплазия секреторных клеток и повышение внутриклеточного содержания гранул муцина. Крысы были разделены на 3 группы: 18 животным ввели эластазу, 18 — физиологический раствор, 18 составляли контрольную группу. Половине животных, подвергшихся эндобронхиальной инстилляции эластазой и физраствором, вводили внутривентриально карбоцистеина лизиновую соль в дозе 5 мг на 100 мг веса в течение 8 дней подряд. Исследование предполагало цитологическую и гистоморфологическую оценку слизистой и, в частности, секреторного компонента. В группе, получавшей карбоцистеина лизиновую соль, наблюдается сокращение общего числа секреторных клеток на 25 %, а при электронном сканировании на микроскопическом уровне были обнаружены восстановительные тканевые процессы на продвинутой стадии. Таких результатов не было отмечено ни в сравнительной, ни в контрольной группах животных.

Для реальной оценки мукоактивного потенциала препарата карбоцистеина лизиновой соли, предназначенного для лечения острых и хронических воспалений органов дыхания, необходимо изучение реологических параметров. Были предприняты достаточно многочисленные клинические исследования воздействия карбоцистеина на следующие реологические характеристики: вязкость, эластичность, параметры мукоцилиарного клиренса у курильщиков с гиперсекрецией, больных ХОБЛ, муковисцидозом, пациентов с острым бронхитом. Эффективность карбоцистеина оценивалась также при ЛОР-заболеваниях. Изучение эффективности карбоцистеина лизиновой соли проводилось в основном в рандомизированных контролируемых исследованиях, часть из которых выполнялась с использованием методики двойного слепого исследования [5].

Таблица 2
Вязкость бронхиального секрета у пациентов, принимавших карбоцистеина лизиновую соль и плацебо, Па • с

	Перед лечением	После 4 дней лечения	Через 4 дня после лечения	Через 8 дней после лечения
Карбоцистеина лизиновая соль	10,27 ± 5,86	3,37 ± 2,17*	5,30 ± 3,61*	3,82 ± 2,99*
Плацебо	9,11 ± 3,70	9,25 ± 5,48	9,03 ± 5,67	10,84 ± 7,57

Примечание: * — $p < 0,01$.

Влияние карбоцистеина лизиновой соли на вязкость, эластичность и действие мукоцилиарных очищающих механизмов определяли у 24 бывших курильщиков, страдающих хроническим бронхитом с гиперсекрецией [6]. Участники исследования методом случайной выборки были разбиты на 2 группы по 12 пациентов. Одна из групп получала лекарственное средство по 2,7 г в день, другая — плацебо. Измерение реологических параметров производилось перед лечением, непосредственно после него, через 4 и 8 дней после его окончания. Результаты работы свидетельствуют о том, что только в группе принимавших исследуемый препарат в конце 4-го дня лечения наблюдалось уменьшение вязкости мокроты ($p < 0,01$) и улучшение относительного показателя транспорта ($1,01 \pm 0,30$ Па·с по сравнению с $1,36 \pm 0,42$ Па·с и $1,43 \pm 0,29$ Па·с; $p < 0,01$). Были получены чрезвычайно интересные и важные факты, доказывающие, что через 4 и 8 дней после окончания лечения реологические эффекты лекарственного средства сохраняются (табл. 2) и практически идентичны параметрам, измеренным в момент максимальной фармакодинамической активности карбоцистеина лизиновой соли. Основываясь на этом наблюдении, исследователи сделали предположение о существовании "постмукоактивного эффекта", заключающегося в продлении фармакологической активности, несмотря на невозможность обнаружения заметной концентрации действующего вещества в организме. Снижение числа обострений ХОБЛ, муковисцидоза, улучшение функционирования мукоцилиарных очищающих механизмов, связанных с нормализацией вязкости и эластичности мокроты на фоне более длительной терапии лизиновой соли карбоцистеина (до 6 мес.) в дозе 2,7 г в день доказано в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях, в которых участвовали $> 1\,000$ больных [7]. Очень эффективным оказалось сочетание карбоцистеина лизиновой соли и антибиотика при лечении обострения ХОБЛ: у больных, получавших комбинированную терапию, через 5 дней было достигнуто 100%-ное подавление роста бактерий, тогда как в контрольной группе — только 50%-ное.

Кроме того, карбоцистеин значительно стимулирует регенерацию слизистой оболочки дыхательных путей, восстанавливает нарушенную секрецию IgA, нормализует и стимулирует секрецию глутатиона в эпителиальных клетках слизистых желез. Карбоцистеин обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, снижая уровень интерлейкинов 5, 6, 8 и 13, подавляет миграцию противовоспалительных клеток в проксимальном и дистальном отделах дыхательных путей [8].

Принимая во внимание распространенность заболеваний дыхательных путей и оториноларингологического аппарата, сопровождающихся повышенной секрецией, и частое назначение курсов S-карбоксиметилцистеина лизиновой соли, группой итальянских практикующих врачей было проведено постмаркетинговое амбулаторное исследование фармакологического надзора со специальной целью — установить как

эффективность препарата, так и наличие побочных действий. Обследованы 3 059 пациентов (средний возраст — $47,7 \pm 22,0$ года). В основном дана отличная (73 %) и хорошая (25 %) оценка действия карбоцистеина. Отмечена хорошая переносимость препарата, побочные явления обнаружены у 130 (4,25 %) пациентов, причем прекращен прием только в 33 случаях (1,78 %). Не было выявлено непредвиденных побочных эффектов, все нежелательные проявления укладывались в пределы, предусмотренные инструкцией по применению [9].

Положительный опыт использования карбоцистеина лизиновой соли (Флуифорт) есть и у российских специалистов. В руководствах "Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания" [10] и "Мукоактивная терапия" [11] даны достаточно подробные рекомендации по применению карбоцистеина. Эффективность карбоцистеина лизиновой соли в лечении рецидивирующего и хронического бронхита у детей изучалась в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2005 г. проф. А.В.Богдановой в условиях детской пульмонологической клиники у 20 пациентов (10 — с обострением рецидивирующего бронхита и 10 — с хроническим бронхитом) в возрасте от 1 года до 12 лет. Эффективность оценивали по клиническим параметрам (интенсивность кашля и количество мокроты), функции внешнего дыхания (ФВД), динамике эндоскопических и цитоморфологических изменений. Длительность применения препарата составила 7 дней (по 2,5–5 мл 9%-ного сиропа 3 раза в день). Положительный эффект регистрировался уже с 4-го дня. К 7-му дню отмечена отчетливая тенденция к снижению степени выраженности воспалительного процесса в бронхах, уменьшение числа нейтрофилов и достоверное увеличение макрофагов и IgA в бронхоальвеолярных смывах, ФВД нормализовалась у 4 из 5 больных рецидивирующим бронхитом. Автор делает выводы о том, что карбоцистеина лизиновая соль в короткие сроки приводит к норме количество, состав и реологические свойства секрета, способствует положительным сдвигам функциональных параметров, улучшает общее состояние больных [12].

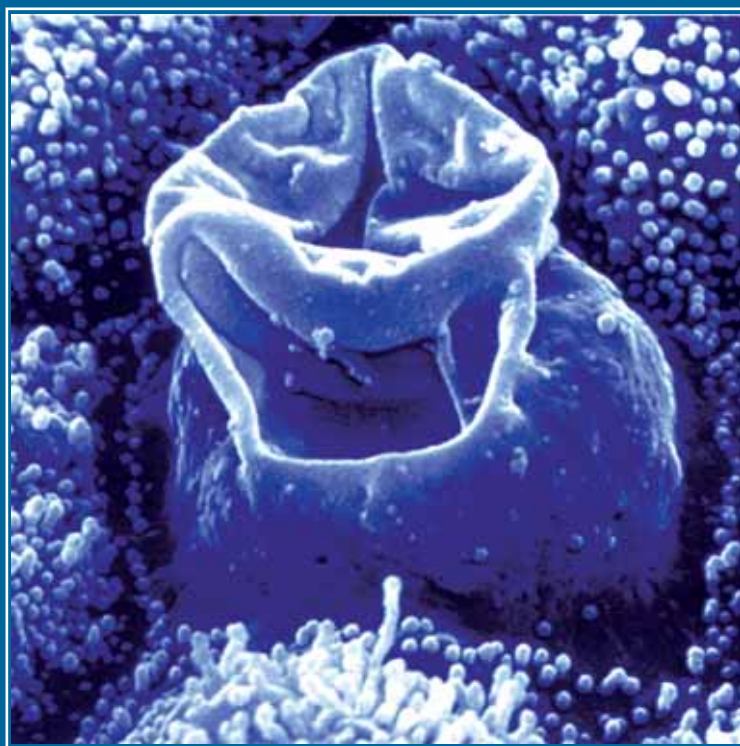
В консультативно-диагностическом отделении НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в 2008 г. зав. отделением к. м. н. Н.Т.Паниной была проведена оценка эффективности применения данного препарата в форме гранулята у 30 больных острым необструктивным бронхитом. Длительность применения карбоцистеина лизиновой соли составила 4 дня по 1 порошку (2,7 / 5 г) 1 раз в день. Эффективность оценивалась через 4 и 12 дней по динамике самочувствия пациентов, интенсивности кашля, количеству мокроты, температуре тела, клиническому анализу крови. Через 4 дня от начала приема у всех больных улучшилось самочувствие и нормализовалась температура тела, уменьшилась продолжительность и интенсивность кашля, у 8 человек кашель прекратился. Характер мокроты (слизистая, легко отделялась) изменился у 20 больных. Через 12 дней хорошее самочувствие зафиксировано

**Заболевания дыхательных путей и ЛОР
органов, сопровождающиеся повышенной
секрецией**

**МУКОРЕГУЛЯТОР—
средство современной терапии**

ФЛУИФОРТ КАРБОЦИСТЕИНА ЛИЗИНОВАЯ СОЛЬ

Карбоцистеина лизиновая соль



Железистая клетка, вырабатывающая секрет

**Воздействует на железистую клетку,
нормализуя ее функцию**



Dompe S.p.A. Виа кампо ди Пиле, Л Аквила, Италия



Фарма Риаче ЛТД, 127018, г. Москва,
2-ой Вышеславцев пер. д. 17
Тел.: (499) 973 50 32, Факс: (499) 978 67 52
e-mail: mail@pharmariace.ru

На правах рекламы

у 24 больных, причем 18 пациентов четко отметили, что отделение слизистой мокроты сохранялось в течение 3–4 дней после отмены препарата. Из 30 больных только 1 пациент, страдавший хроническим гастритом, жаловался на изжогу, которая исчезла через 2 дня после отмены препарата. Сделаны выводы о том, что применение карбоцистеина лизиновой соли способствовало коррекции секреторных нарушений у больных с острым необструктивным бронхитом, ускоряло процесс выздоровления, сопровождалось постмуколитическим эффектом. Препарат хорошо переносился больными.

Таким образом, карбоцистеина лизиновая соль обладает муколитическим, мукорегулирующим действием и постмукоактивным эффектом. Показаниями к ее применению являются: острые и хронические бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся образованием вязкой и трудноотделяемой мокроты и слизи (трахеит, бронхит, трахеобронхит, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, ХОБЛ, муковисцидоз); воспалительные заболевания среднего уха и придаточных пазух носа, сопровождающиеся образованием вязкой и трудноотделяемой мокроты и слизи.

Режим дозирования: взрослым назначают по 1 пакету гранулята (2,7 г) в сутки или по 15 мл сиропа 2–3 раза в сутки; детям 1–5 лет – по 2,5 мл сиропа 2–3 раза в сутки; детям старше 5 лет – по 5 мл сиропа 2–3 раза в сутки. Длительность лечения зависит от характера заболевания и составляет от 4 дней до 6 мес. Карбоцистеина лизиновая соль способна к функциональной кумуляции, что позволяет принимать дозу гранулята за 1 прием в сутки и продлевает постмукоактивный период действия препарата до 8 дней после его отмены. При нарушениях функции печени и почек, а также при сахарном диабете коррекции дозы не требуется.

Восстановление физиологического выделения секрета позволяет врачу рационально и в то же время эффективно бороться с "секреторными заболеваниями" дыхательного аппарата. На современном этапе развития медицины можно осуществлять прямое и качественное фармакологическое терапевтическое воздействие на муциногенную клетку, прибегая к лекарственным средствам, обладающим благоприятной плазматической и тканевой кинетикой. Ранее мукорегулирующее вмешательство при острой форме заболевания приближает сроки и повышает процент выздоровления, а также является профилактикой возможной бактериальной суперинфекции. Необходимо учитывать, что оптимальный выбор мукоактивных препаратов зависит от конкретного заболевания и от особенностей конкретного больного.

Литература

1. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г. Дифференцированный подход к лечению кашля. Справочник поликлинического врача 2008; 12: 4–7.
2. Decramer M., Rutten-van Molken M., Dekhuijzen P. et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365 (9470): 1552–1560.
3. Boogaard R., Johan C., de Jongste et al. Pharmacotherapy of impaired mucociliary clearance in non-CF pediatric lung disease. A review of the literature pediatric pulmonology. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (11): 989–1001.
4. Braga P.C., Piatti G., Allegra L. La SCMC-Lys migliora il processo riparativo dell'epitelio tracheale in seguito alla iperplasia delle goblet cells indotte dall'elastasi nel ratto. *Giorn. It. Mal. Tor.* 1991; 45: 184–189.
5. Allegra L., Cordato C.I., Grassi. Prevention of acute exacerbation of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996; 63: 174–180.
6. Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 353–358.
7. Bossi R., Piatti G. Mucoregolazione farmacologica dell'epitelio respiratorio. *Giorn. It. Mal. Tor.* 1998; 3 (suppl.): 1–16.
8. Carpagnano G.E., Resta O. et al. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 505 (1–3): 169–175.
9. Olivieri D., Sevieri G.F., Orlandi O. et al. S-carbossimetilcisteina sale di lisina: risultati di uno studio di farmacovigilanza attiva. *Clinica e Terapia* 1992; 2: 27–33.
10. Чучалин А.Г. (ред.). Рациональная фармакотерапия органов дыхания. М.: Литтерра; 2004.
11. Чучалин А.Г., Белевский А.С. (ред.). Мукоактивная терапия. М.: Атмосфера; 2006;
12. Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонологи детского возраста: проблемы и решения. М.; 2005. 77–79.

Информация об авторах

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: pulmdir@spmu.rssi.ru

Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., проф., зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru

Панина Надежда Тимофеевна – к. м. н., зав. поликлиническим отделением НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; тел.: (812) 499-68-39; e-mail: nat-mir@list.ru

Поступила 16.11.09
© Коллектив авторов, 2009
УДК 616.233/24-036.1-092