

# **АМКЕСОЛ**

**комбінований засіб для патогенетичної терапії  
bronхо-легеневої патології у дітей**

Під редакцією проф. Т.В. Звягінцевої і проф. Л.Т. Киричок

Монографія

Харків 2010

УДК 616.233/24-053.2-085-096

ББК

Т

Амкесол: комбінований засіб для патогенетичної терапії бронхо-легеневої патології у дітей / за ред. Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок. Харків, 2010, стр., іл, бібл.

В монографії наведено результати експериментального дослідження нового вітчизняного комбінованого препарату амкесол, який у поширених дитячих формах (сироп, порошок) підсилює зовнішнє дихання, проявляє бронхолітичну дію, надає протикашльовий ефект та протиалергічну дію, забезпечує протизапальний та жарознижувальний вплив, не поступаючись більшості з використаних препаратів порівняння. Фармакологічні властивості амкесолу не залежать від лікарської форми та дослідованого віку тварин (1-3 місяці). Визначено перспективи подальшого клінічного вивчення амкесола.

Рецензенти:

**ДРОГОВОЗ С.М.** – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч народної освіти України, завідувача кафедрою фармакології Національного фармацевтичного університету України, заступник голови проблемної комісії «Фармація», керівник регіонального експертного відділення Державного фармакологічного Центру лікарських засобів МОЗ України

**СЕНАТОРОВА Г.С.** – доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії №1 та неонатології Харківського національного медичного університету

## Зміст

Вступ.....	5
<b>Розділ 1.</b> Бронхо-легенева патологія у дітей: сучасний стан та перспективи фармакотерапії (Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т.).....	7
<b>Розділ 2.</b> Амкесол – новий комбінований засіб для лікування бронхо-легеневої патології у дітей (Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Трутаєв І.В.).....	
<b>Розділ 3.</b> Фармакологічні властивості препаратів, що входять до складу амкесолу (Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Миронченко С.І.)....	
<b>Розділ 4.</b> Матеріали та методи дослідження амкесолу в дитячих лікарських формах на доклінічному етапі (Звягінцева Т.В., Киричок Л.Т., Миронченко С.І.).....	
<b>Розділ 5.</b> Протикашльова активність амкесолу (Стороженко К.В., Халін І.В.).....	
<b>Розділ 6.</b> Бронхолітична активність амкесолу (Стороженко К.В., Халін І.В.).....	
<b>Розділ 7.</b> Протиалергічна активність амкесолу (Ананько С.Я., Стороженко К.В.).....	
<b>Розділ 8.</b> Протизапальна активність амкесолу (Киричок Л.Т., Миронченко С.І.).....	
<b>Розділ 9.</b> Жарознижувальна активність амкесолу (Ганзій Т.В., Миронченко С.І.).....	
Заключення (проф. Звягінцева Т.В., проф. Киричок Л.Т.).....	
Практичні рекомендації.....	
Список використаної літератури.....	

## Скорочення

АКДП – адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина

АКС – амкесол

АЦХ – ацетилхолін

ВІЛ – вірусна інфекція людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГРВІ – гострі респіраторно-вірусні інфекції

ЗРВІ – запальні респіраторно-вірусні інфекції

КА – катехоламіни

НСПЗ – нестероїдні протизапальні засоби

П-АКС – порошок амкесолу

ПГ E<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>

С-АКС – сироп амкесола

СНІД – синдром імунодефіциту

СПЗЗ – стероїдні протизапальні засоби

ХОЗЛ – хронічне обструктивне запалення легень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

цАМФ – циклічний адонизинмонофосфат



## ВСТУП

Хвороби респіраторної системи міцно займають перше місце в структурі захворювань дитячого віку. Їх поширеність складає актуальну проблему сьогодення, тому що гострі респіраторні захворювання часто сполучаються з бронхообструктивним синдромом, а бронхіальна астма стала серйозною проблемою педіатрії XXI сторіччя. Захворювання органів дихання до теперішнього часу, незважаючи на досягнуті успіхи, за даними офіційної статистики, складають 50-73% всієї дитячої патології. Високий рівень гострих респіраторних захворювань серед дітей – важлива й соціальна задача, вирішення якої є одним з основних завдань охорони здоров'я в педіатрії (В.К. Таточенко, 2000; Федеральная программа РФ, 2009).

Терапія хворих на бронхо-легеневу патологію в останні роки спрямована на зупинення її прогресування, зниження кількості загострень, забезпечення хворим можливості вести активний спосіб життя (И.Ю. Ваганская и др., 2009). Виходячи із сучасних уявлень про механізм бронхо-легеневої патології, її лікування становить складний процес, спрямований на різні ланки захворювань (Н.А. Геппе, 2000; В.Л. Ковалёва, 2007). Це вимагає нових комплексних засобів, створення яких для потреб педіатрії повинно відповідати сучасним вимогам фармакотерапії у дітей. Її проведення повинно враховувати не тільки особливості перебігу бронхо-легеневого захворювання, що пов'язано з незрілістю дитячого організму та його систем, зокрема – дихальної, але й можливість призначати препарати в дитячих лікарських формах відповідно віку дитини, дозування їх на рівні оптимально терапевтичного та мінімально токсичного ефектів, виходячи із чутливості дітей як до ліків, так і до інших факторів, що здатні провокувати різноманітні ускладнення та побічну дію препаратів.

В сучасній раціональній фармакотерапії це досягається застосуванням комбінованих лікарських засобів з полікомпонентною дією (О.І. Ласиця, А.В. Беш, 1999; И.Е. Жаркова, 2007; А.А. Зайцев, 2008), необхідність в яких

постійно зростає, бо їх кількість для лікування бронхо-легеневої патології не перевищує й одного десятка (Д.В. Сергиенко, 2009), а поява кожного такого препарату потребує проведення спеціальних доклінічних досліджень.

Монографія присвячена результатам доклінічного вивчення специфічної фармакологічної дії нового комбінованого препарату *амкесол*, призначеному для лікування бронхо-легеневої патології у дітей.

## **Розділ 1. Бронхо-легенева патологія у дітей: сучасний стан та перспективи фармакотерапії**

Згідно з останніми даними ВООЗ, сьогодні в світі налічується біля 210 млн. хворих на хронічні обструктивні захворювання легенів. Щорічно вони стають причиною смерті більше 2,7 млн. чоловік, випереджаючи за показником летальності онкологічні захворювання легень. Їх розповсюдженість серед чоловіків складає 9,34 на 1000 чоловік, серед жінок – 7,33 серед дітей – 5,50. В структурі причин смерті ця патологія займає четверте місце у світі, поряд з ВІЛ і СНІД, та, за прогнозами спеціалістів, може в найближчі роки переміститися на третє місце (Ю.И. Феценко, 2002). За даними Центру медичної статистики МОЗ України, частота захворювань органів дихання в 2007 році зросла на 4,5% порівняно з 2006 роком (Д.В. Сергиенко, 2009).

Відомо, що діти, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, складають групи ризику за розвитком гострих бронхітів, бронхіолітів, формування рецидивуючих бронхітів, включаючи обструктивні форми, і хронічної бронхо-легеневої патології. У дітей дошкільного віку часто зустрічаються симптоми алергічного риніту (44,6 %), але найпоширенішою формою, особливо серед дітей 1-3 років, є бронхіти (В.К. Таточенко, 1990; Н.С. Руднева и др., 2009). Захворюваність на бронхіти, за даними цих авторів, коливається від 15 % до 50 %. Цей відсоток суттєво підвищується (до 50-90 %) у дітей, які часто хворіють на респіраторні захворювання, особливо в екологічно несприятливих регіонах (В.К. Таточенко, 1990), при цьому переважає дифузний ендобронхіт з гіперсекрецією, що пов'язано з індивідуальною реактивністю дихальних шляхів у дітей (В.Х. Сосюра и др., 2009). У більшості дітей такий бронхіт сполучається з бронхообструктивним синдромом. Сумарна поширеність всіх обструктивних захворювань в окремих регіонах Росії складає 12,2 на 1000 дітей (Ю.Г. Иванников и др., 1994; А.В. Почивалов, 1998). Синдром бронхіальної обструкції спостерігається у 5-40% дітей, які були

госпіталізовані з гострими респіраторними захворюваннями (Ю.Л. Мизерницький, 1992).

Актуальною залишається й проблема пневмонії. Це видно із значного зросту захворюваності, присутності факторів ризику, важкості діагностики, деяких особливостей плин у при попередній антибіотикотерапії (О.В. Маркова и др., 2000).

Епідеміологічні дослідження останніх років з використанням сучасних критеріїв діагностики в педіатрії дозволяють вважати, що рецидивуючі бронхіти, особливо бронхообструктивні форми, є маніфестацією бронхіальної астми (С.Ю. Каганов и др., 1998; Национальная программа «Бронхиальная астма у детей», 2006). Розвитку тяжкого хронічного бронхіту, бронхоектазів і бронхіальної обструкції може сприяти також хронічне запалення в бронхо-легеневій системі з дискінезією бронхів, гіперсекрецією, порушенням дренажної функції бронхів, застоєм та інфікуванням бронхіального секрету, в тому числі на підставі вроджених вад легень і бронхів (Е.В. Середа и др., 1999).

Таким чином, основним клінічним проявом багатьох бронхо-легеневих захворювань у дітей, включаючи пневмонію і вроджені вади легень і бронхів, є бронхіт, а запалення вважається пусковим механізмом всіх притаманних йому змін (А.Г. Чучалин, 1998), призводящих до гіперсекреції, порушень ціліарного кліренсу, дренажу бронхів, розвитку бронхіальної обструкції, зниженню місцевих захисних механізмів, і, за цей рахунок створенню умов для бактерійної інфекції. При цьому виникає «хибне коло» взаємопов'язаних і взаємообумовлених факторів запалення (схема 1).

Зріст і розвиток дитини характеризується поступовим вдосконаленням функціонального стану систем і органів, серед яких дихальна відіграє життєвоважливу роль. Цей процес стосується не тільки кількісних реакцій, але й якісних, тому загальноприйнятні у педіатрії фармакотерапевтичні закономірності у вигляді зменшення доз лікарських засобів повинні сполучатись також і з вибором препаратів, яким притаманні специфічні

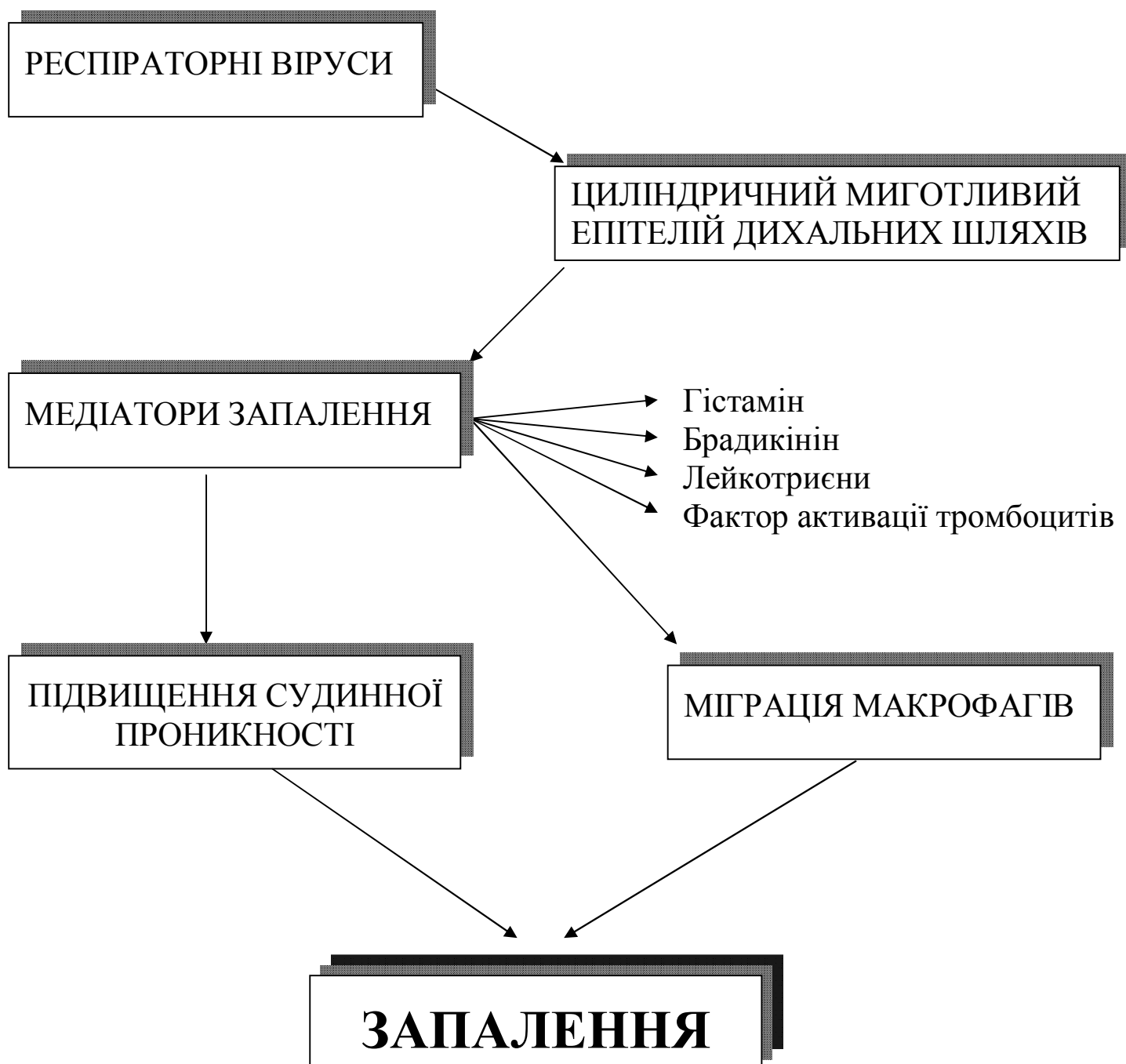
властивості щодо стану бронхо-легеневих структур у дітей, тим більше при їх захворюваннях.

Головне призначення дихальної системи у дітей, як і у дорослих – газообмін, - відрізняється значно більшою інтенсивністю, тому що до зовнішнього дихання, яке забезпечує тканини киснем, вимоги підвищені у зв'язку з високим рівнем обміну речовин у дітей. І це досягається не тільки збільшенням частоти дихання у дітей та об'єму легеневої тканини, але й напругою альвеол, тонусом та прохідністю бронхів, активністю війкового епітелію, в'язкістю бронхіального секрету. Ці, так звані інтрапульмональні фактори на підставі вісцero-вісцеральних зв'язків тісно спілкуються з екстрапульмональними, такими як частота серцевих скорочень, кровопостачання легенів, кількість еритроцитів та гемоглобіну крові і т. ін., які теж знаходяться на етапі формування відповідно віку дитини. Крім того, на особливості дихальної системи, як відомо, впливають стан носоглотки, її зв'язок з порожниною вуха, гайморовими пазухами, формою та розміром гортані, трахеї, бронхів, з боку яких у дітей не виключаються вроджені вади.

Все це ускладнює перебіг бронхо-легеневої патології, незалежно від чинників, які її зумовлюють, та спричиняє її поширеність та прогресування (Г.А. Самсигіна (ред.), 2006)

На фоні сучасного послаблення захисту організму, його сенсibilізації за рахунок екзо- та ендогенних факторів, в тому числі й тривалого лікування базовими препаратами, фармакотерапія бронхо-легеневої патології являє собою складний процес, спрямований на різні ланки притаманого їй патогенезу. Умовне виділення зворотних компонентів запалення при хронічних бронхітах і розшифровка їх сутності дозволяють обґрунтовано підходити до розробки адекватної терапії.

## Механізм розвитку запальних змін у респіраторному тракті



(Н.А. Геппе, М.М. Снегоцька, 2007)

У відповідності з формулярною системою України (2009) лікування гострих бронхо-легеневих захворювань інфекційного походження починають з етіотропних засобів: антибіотиків, фторхінолонів (у дітей старшого віку), противірусних. До них приєднують патогенетичні монопрепарати: протизапальні (стероїдні або нестероїдні в залежності від стану хворого), відхаркувальні, протиалергічні. Відповідно клінічним проявам захворювання призначаються симптоматичні ліки – протикашльові, бронхолітичні та жарознижувальні (Н.П. Ганичева и др., 1999; В.Л. Ковалева, 2007; T.W. Chang, 2000; W.W. Busse et al., 2001; D. Tashkin, C.V. Cooper, 2004).

Найбільш адекватне лікування засобами з антимікробними властивостями, спрямованими на послаблення інфекційної причини запального процесу в бронхах або легенях, ґрунтується на результатах визначення чутливості вилученого збудника до антибіотиків. При неможливості одержання антибіотикограми показано призначення так званих «захищених» комбінованих антибіотиків із групи пеніцилінів (аугментин) або карбопенемів (тіенам), цефалоспоринів 3-4 поколінь (цефетоксим, цефіпім), нерідко в сполученні з новими макролідами (азитроміцин, рокситроміцин) або для дітей старшого віку з сучасними (III покоління) похідними хінолону (ципрофлоксацин) (Г.А. Самсыгина (ред.), 2006).

На різних етапах перебігу бронхо-легеневої патології широко використовуються патогенетичні засоби з протизапальною дією. Їх терапевтичний ефект щодо зменшення запального процесу оптимізує лікувальний результат за рахунок інгібування активності фосфоліпази А (стероїдні) або циклооксигенази-2 (нестероїдні), що попереджує утворення з арахідонової кислоти простагландинів, простагландинів, тромбоксану, гістаміну та інших медіаторів запалення (McQuay H.J. et al., 2000). СПЗЗ (будесонід, симбікорт, інгамін, астмазин та ін.) більш ефективні, ніж НПЗЗ (диклофенак-натрію, целекоксиб, піроксикам та ін.), але й більш небезпечні щодо побічних ефектів, особливо при тривалому застосуванні, коли з'являються умови для виникнення гормональних розладів (D.D. Sin, J.V. Tu,

2001). Тому застосування СПЗЗ переважає при гострому бронхообтураційному синдромі, де вони одночасно проявляють й протиалергічну дію, незалежно від генезу патології (А. О'Brien et al., 2001; G. van den Boom et al., 2001; J. Vestbo, 2001). Роботи останніх років свідчать про ефективність та нешкідливість використання глюкокортикоїдів у вигляді аерозолів при всіх патогенетичних варіантах бронхіальної астми у дітей (В.Л. Ковалева и др., 2007; Т.Т. Бераил и др., 2009; Г.Г. Прозорова и др., 2009). НПЗЗ теж діють швидко, але десинсбілізуючий ефект практично не викликають і мають ускладнення, головним чином з боку шлунково-кишкового тракту (С.С. Казак, И.Г. Прокопенко, 2004).

Сучасна література містить небагато відомостей про ефективність у дітей з проявами бронхіальної астми легкої та середньої тяжкості течії інгібіторів лейкотриєнів (монтелукат, зафірлукат), які можуть з успіхом використовуватись у складі базисної терапії бронхо-обструктивної хвороби як протизапальні відносно швидкої дії (Т.М. Творогова и др., 2000; С.Ф. Гончарук и др., 2008). Окремі роботи стосуються інтерлейкінів (J. Zhu et al., 2001).

Важливе місце в лікуванні бронхітів та запалення легень займають муколітичні засоби, дія яких спрямована на покращення дренажної функції, тобто на полегшення відхаркування та зовнішнього дихання (W.D. Bennet et al., 2001; L.J. Dowson et al., 2001).

Мокротиння – патологічний секрет дихальних шляхів, що виділяється при кашлі або відхаркуванні. Це структурований гель, утворений молекулами глюкопротеїдів, які під впливом електростатичних зв'язків перетворюються у матриці гелю в так звану сітку з комірками. Трахеобронхіальний секрет продукується слизовими і серозними клітинами підслизових залоз, келихоподібними клітинами і клітинами Клара. До нього входять сурфактант альвеолярних пневмоцитів, компоненти плазми, секретовані місцево білки, продукти дегенерації і розпаду власних клітин і мікроорганізмів. За фізико-хімічною структурою він являє собою багатоконпонентний колоїдний

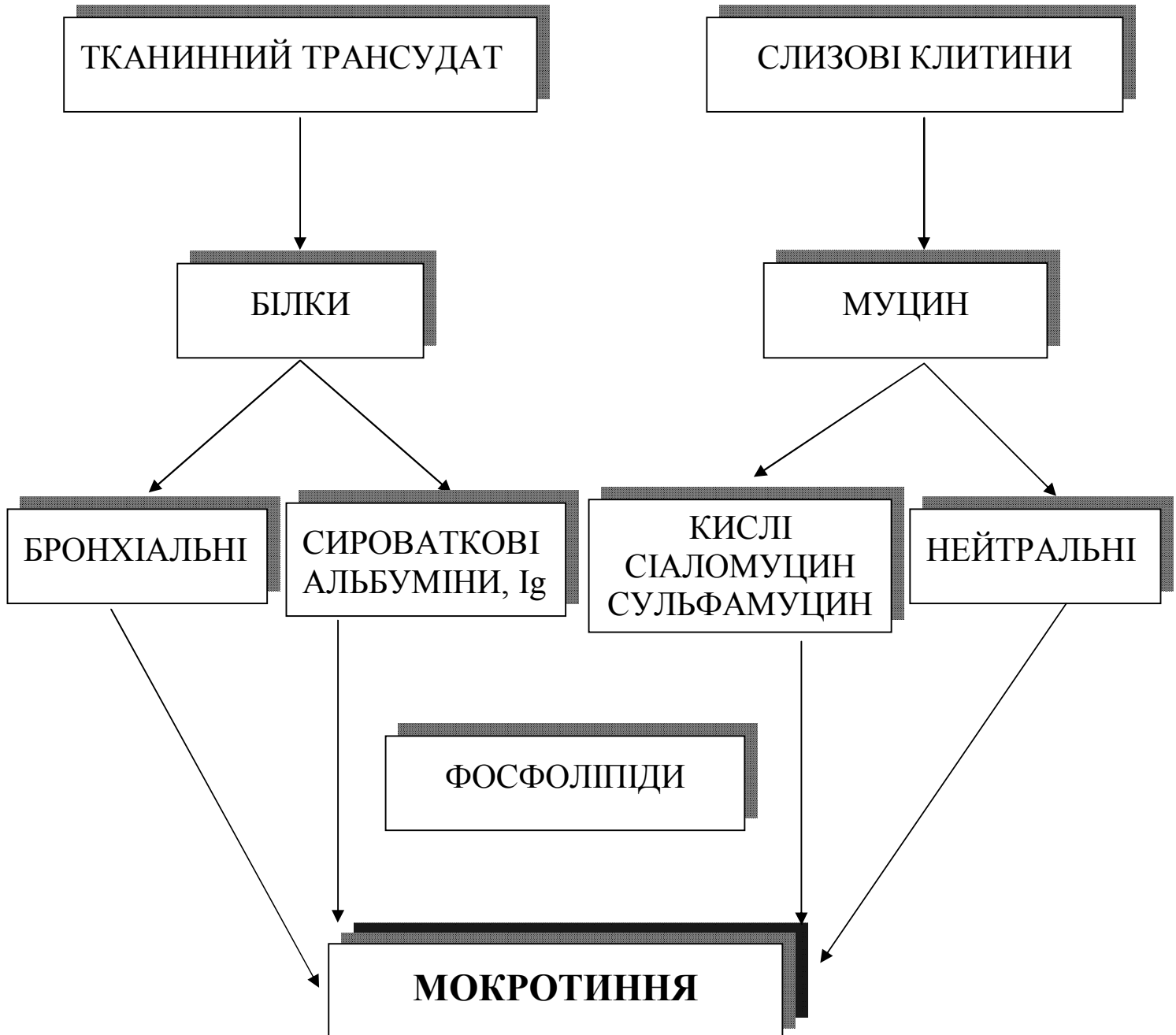


розчин, що складається з двох фаз: розчинної рідкої – золь, у якому плавають і скорочуються війки, і нерозчинної – гель (схема 2). Мукоціліарний кліренс забезпечує санацію дихальних шляхів за рахунок коливання війок на ціліарних клітинах. При запальних процесах включається додаткове очищення за допомогою кашлю.

Накопичення бронхіального секрету не тільки впливає на дренажну функцію бронхів, порушуючи мукоціліарний бар'єр, але й пригнічує місцеві імунологічні процеси, тобто послаблює комплекс захисту органів дихання. Зміна в'язкоеластичності секрету супроводжується істотними якісними змінами його складу і зниженням основних компонентів місцевого імунітету, які мають противірусну і протимікробну активність. У відповідь на проникнення вірусів і мікробів у дихальні шляхи з метою захисту слизової оболонки збільшується продукція слизу келихоподібними клітинами і залозами підслизового шару. Відбувається їх гіперплазія за рахунок збільшення їх кількості та площі розповсюдження, що ще більше продукує слиз. При зниженні продукції кислих і підвищенні синтезу нейтральних муцинів відбувається підвищення її в'язкості. Цьому сприяє і виникнення між молекулами муцину дисульфідних містків і водневих зв'язків. Посилюється ефект гідрофобності зі збільшенням адгезивності, тобто фізіологічний захист переходить у патологічну фазу (Н.А. Геппе та ін., 2005).

На теперішній час існує велика кількість патогенетичних препаратів з муколітичними властивостями. Основним з них є ацетилцистеїн, карбоцистеїн, амброксол, мукалтін та ін., а також лікарські рослини з відхаркувальною дією. В останній час вивчається застосування в педіатричній практиці 5% алтейного сиропу та 6% з малиною (рубітал форте), які рекомендуються як активні протикашльові й відхаркувальні засоби, що добре переносяться дітьми на протязі 7-добового лікування без алергічних ускладнень. Таку ж позитивну характеристику одержав фітопрепарат ехінасал-сироп («Гербаполь», Польща), який може застосовуватися при рецидивуючих захворюваннях верхніх і середніх

## Структура мокротиння



(Н.А. Геппе, М.М. Снегоцька, 2007)

дихальних шляхів у дітей із зниженим імунітетом як імуномодулятор і адаптоген без алергічних наслідків (Л.П. Дежнева и др., 2009). Із літератури відомі також рекомендації про ефективне застосування у дітей синупрета, рослинного препарату з рефлекторним механізмом дії (Г.Д. Тарасова, 2000) та «Екзосурф-неонатал» в комплексному лікуванні дистрес-синдрому новонароджених (Л.В. Андреева и др., 1999).

Формуванню хронічної патології верхніх дихальних шляхів, яка в свою чергу є джерелом постійної сенсibiliзації організму, сприяють гострі респіраторні інфекції, що часто повторюються (U. Costabel, 2001; D.E. O'Donnell et al., 2001; F.G. Hoppin, 2001; S. Sacao et al., 2001). Індукують виникнення алергічного компонента при бронхо-легеневій патології у дітей і облигатні внутрішньоклітинні патогени у випадках їх переважання серед причин легневих захворювань (В.А. Мебельская и др., 2009). Під час алергічної перебудови в організмі виникають функціональні розлади з боку багатьох органів і систем, і перш за все – з боку дихальної системи (А.М. Дубровская, 2007), що пов'язано з багатою васкуляризацією легень та інтенсивним обміном речовин в них. Клінічним проявом алергізації організму при пневмонії у дітей раннього віку є схильність запалення легень до тривалої та рецидивуючої течії. Найвища ступінь алергізації проявляється у вигляді астматичного компонента та бронхіальної астми. Морфологічною основою бронхіальної гіперчутливості є алергічне (неінфекційне) хронічне запалення дихальних шляхів, яке спостерігається на всіх етапах хвороби, незалежно від її тяжкості і перебігу. Імунологічним підґрунтям цього стану є формування специфічних антитіл, високий рівень вмісту Ig E, наявність змін циклічних нуклеотидів з утворенням медіаторів запалення, серед яких переважає кількість гістаміну.

Тому до складу базової терапії бронхо-легневих захворювань з успіхом додають препарати з протиалергічною дією, спрямованою на загальні процеси сенсibiliзації організму та на попередження гіперчутливості бронхів. Для цього ефективно застосовують засоби, що стабілізують

мембрани тучних клітин і запобігають виходу гістаміну (кромолін натрію, кетотифен) або блокують гістамінові  $H_1$  –рецептори тканин (димедрол, діазолін, лоратадин та ін.). Протиалергічна терапія підвищила ефективність лікування бронхітів і в педіатричній практиці, де відповідно до їх клінічного перебігу такі засоби можуть застосовуватися як з профілактичною, так і з лікувальною метою (С.С. Щука, 1999; Н.А. Геппе и др., 2000). Доклінічне вивчення зараз проходить розроблений в Україні сироп левоцетиризину (L-ЦЕТ), аналог зарубіжного антигістамінного препарату III покоління (Н.Ф. Маслова и др., 2008). Автори цієї інформації підкреслюють, що необхідність поповнення антигістамінних засобів новими препаратами викликана тим, що, за даними ВООЗ, алергічними захворюваннями в світі страждають біля 5 % дорослих і 15 % дітей; в різних регіонах України виявлено від 70 до 90 % хворих на сезонні алергічні рино-кон'юнктивіти, які раніше не були зареєстровані закладами охорони здоров'я; за останні 30 років розповсюдженість алергічних захворювань подвоюється кожні 10 років.

Серед сучасних засобів профілактики бронхо-легеневих захворювань дітям, які часто піддаються гострим респіраторно-вірусним інфекціям, рекомендують застосовувати імуностимулятори, що поєднують вплив на процеси неспецифічного захисту організму з противірусною активністю, а саме – інтерферон та його аналоги (А. Prieto et al., 2001). Анаферон дитячий сприяє формуванню фізіологічного імунітету, скорочує тривалість клінічних проявів захворювання й частоти розвитку ускладнень (Е.И. Кондратьева и др., 2007; Ю.К. Больбот и др., 2009). Зменшує час перебування таких дітей в стаціонарі за рахунок нормалізації клінічного мікробіоценозу при лікуванні хіміотерапевтичними засобами широкого спектру дії синобіотик «Біфіформ «Малиш»» (Н.М. Богданова и др., 2007). Сприяє скороченню лікування органів дихання поєднання патогенетичної терапії з гомеопатичними препаратами (Н.Б. Мерзлова и др., 2009).

Суттєву допомогу в лікуванні захворювань дихальних шляхів надають симптоматичні засоби, а серед них – інгаляційні бронхолітики (Л.В. Юдина и

др., 2009; V. Villagrasso et al., 2001). При спастичних станах препаратом вибору вважають дозовані аерозолі бета-2-адреноміметика сальбутамолу (D. Cook et al., 2001; S.I. Rennard et al., 2001); для лікування хронічних бронхітів ширше застосовуються іпратропія бромід (R. Dahl et al., 2001) та тіотропія бромід (спірива), які на підставі М-холіноблокуючих властивостей забезпечують щодо бронхітів кілька корисних ефектів (спазмолітичний, антисекреторний, антирефлекторний) та запобігають частоту та тяжкість загострень (Н.Г. Бердникова и др., 2007; N.J. Gross, 1993; N.S. On et al., 2001).

Не менш ефективними серед симптоматичних засобів в лікуванні бронхо-легеневих захворювань є препарати з протикашльовою дією, бо кашель – типовий симптом саме цієї патології. Він виникає на підставі порушення у зв'язку з запаленням продукції мокротиння та його бронхіального транспорту, і має спочатку захисне значення, але в умовах патологічного мукоцільярного кліренсу теж стає патологічним симптомом і в залежності від його характеру, інтенсивності, тривалості й частоти потребує фармакологічної корекції (Н.А. Коровина и др. 2000, 2001; Д.В. Сергиенко, 2009).

Для забезпечення нормальної прохідності запалених бронхів дуже важливо сполучати протикашльову й відхаркувальну терапію. Це особливо стосується так званих монопрепаратів з протикашльовою (кодеїн, глауцин, лібексин) та відхаркувальною (ацетилцистеїн, мукалгін, настій з алтейного кореня та ін.) дією. Їх застосування залежить від характеру кашля (сухий, вологий) та від періоду захворювання (гострий, хронічний). На початку розвитку патології з'являється сухий кашель, який можна пригнічувати протикашльовими засобами, не боючись застою мокротиння в дихальних шляхах. Відхаркувальні препарати призначаються при вологому кашлі, щоб збільшити об'єм мокротиння і зробити його більш придатним до видалення. Але, незалежно від дотримання правил застосування, всі вони здатні викликати побічні ефекти, а деякі (кодеїн, кодтерпін) навіть мають протипоказання для дітей молодшого віку (Г.А. Самсыгина, 1999).

Тому серед сучасних ліків, які ефективно відновлюють реологічні параметри мокротиння та його мукоцільарний кліренс, в педіатрії перевагу віддають таким препаратам, які мають більш широкий спектр дії на дихальну функцію. До них на теперішній час відноситься амброксол (лазолван, флавамед) (А.Г. Чучалин, 1998; С. Bianchi et al., 1990).

Амброксол – препарат нового покоління з відхаркувальними та протикашльовими властивостями. Зменшення в'язкості бронхіального секрету, його адгезивних властивостей пом'якшує подразнення слизової оболонки бронхів і поступово ліквідує кашель. Поряд з цим амброксол спроможний збільшувати вмісткість в легенях антиателектазного фактора – сурфактанта з багатобічними ефектами щодо захисту альвеолярних клітин (Н.Р.В. Wirtz et al., 1998). Природному захисту легень амброксолом сприяє його антиоксидантна та протизапальна дія (В.К. Таточенко, 2000). Амброксол має дуже низький індекс токсичності й використовується у дітей різного віку, навіть у недоношених, з урахуванням клінічних та епідеміологічних даних, віку дитини, його преморбідного фону, особливо алергічного анамнезу (Г.И. Бондарь и др., 2009; P. Carredu, G. Zavattini, 1984).

На головні механізми захисту дихальних шляхів впливає й бромгексин (бронхосан), який зменшує кашель та хрипи в легенях, сприяє розжиженню та кращому відхаркуванню мокротиння, має бронхолітичну, знеболювальну й антисептичну дію (М.И. Анохин, 1999; Н.А. Геппе и др., 1999).

При загостренні інфекційних захворювань бронхів та легень з високою температурою понад 38°C застосовують за рекомендаціями експертів ВООЗ жарознижувальні засоби, такі як парацетамол, ібупрофен, німесулід (НАЙЗ) та інші нестероїдні протизапальні препарати, які в якості симптоматичних засобів потребують особливий режим застосування на відміну від патогенетичної протизапальної терапії (В.Г. Кулес, Д.А. Сычев, 2002). Для послаблення надмірної гарячки їх призначають 2-3 рази на день кілька днів до стійкої нормалізації температури. Відповідно сучасним уявленням застосування аспіріну та анальгін у педіатричній практиці максимально

обмежується, а при гарячці, обумовленій ГРВІ у дітей до 12 років, заборонено: аспірин – з метою запобігання синдрому Рейє (токсичної енцефалопатії з жировою дистрофією головного мозку та інших внутрішніх органів) та геморагічного синдрому на підставі адгезивно-агрегаційних порушень функцій тромбоцитів й антагонізму саліцилатів з вітаміном К; аналгін – через несприятливий вплив на клітини периферичної крові (еритроцити, лейкоцити) та на кістковомозкове кровотворення, аж до агранулоцитозу (С.С. Казак, И.Г. Прокопенко, 2004; J.M. Le Parc et al., 2002).

Парацетамол та його препарати (панадол, ефералган) й ібупрофен потребують строгого додержання режиму призначення для попередження їх передозування (Е.В. Прохоров, 2005, L.F. Prescott, 1996). Найбільше відповідає головним критеріям антипіретиків німесулід (НАЙЗ), який має, крім протизапальної й жарознижувальної дії, протибольовий, антиоксидантний, антигістамінний ефекти. Порівняно з рекомендованими жарознижувальними засобами НАЙЗ – більш активний антипіретик з високою нешкідливістю, особливо щодо слизової оболонки ШКТ. Доведена ефективність НАЙЗа в комплексному лікуванні пневмоній у дітей молодшого віку (В.Г. Бурлай та ін., 2003). Через антигістамінний ефект йому віддають перевагу в комплексній терапії ЗРВІ у дітей з алергічним анамнезом (А.П. Волосовец, С.П. Кривопустов, 2003).

У рідких випадках у дітей «білої» лихоманки або гіпертермічного синдрому до жарознижувальних засобів додаються судинорозширювальні препарати та антипіретична або літична суміші.

На підставі викладеного стає зрозумілою перевага в сучасному лікуванні бронхообструктивних станів, кашлю, хронічних бронхітів та іншої бронхолегеневої патології комплексного призначення антибіотиків з лазолваном, тайледом й інталом, амброксола з карбоцистеїном, ліпіном та актовегіном (Е.А. Подплетняя и др., 2007; Ю.А. Смолина, 2007) за ступенчатою схемою (А.І. Кожемяка та ін., 2000).

Комплексна терапія бронхо-легеневих захворювань, якій віддають перевагу сучасні клініцисти (Е.М. Парцалис, 1999; С.М. Овчаренко, М.Н. Акулова, 2009), в тому числі і педіатри (О.І. Ласиця, А.В. Беш, 1999; Н.А. Геппе, 2000), обґрунтовує подальший крок в удосконаленні терапевтичних можливостей вказаної патології у дітей – створення комбінованих препаратів (В.А. Шаповалова, 1998; С.М. Гавалов, Н.В. Кухтинова, 1999; Л.П. Дежнева и др., 2009). Принципи їх складання ґрунтуються на багатьох підставах: вплив на різні прояви захворювання; зв'язок з головними патогенетичними ланцюгами його розвитку, різні механізми відновлення порушених функцій, стимуляція загальнозахисних процесів, включаючи антиоксидантні, імунні та енергометаболичні (И.В. Ковалев, В.Л. Ковалева, 1999; А.Б. Есенжулова и др., 2007; В.И. Мамчур и др., 2007; Л.И. Захарова, И.Н. Ярцева, 2009; А.А. Eid et al., 2001; R.V. Raffa, 2001). Додержанню цих правил сприяє велика кількість монопрепаратів з різними фармакологічними ефектами, що здібні відновлювати бронхо-легеневі порушення як на підставі етіологічної (протимікробні), патогенетичної (протизапальні), так і симптоматичної (проти кашльові, бронхорозширювальні) терапії. Саме їх комбінування повинно привертати увагу створювачів ліків. При проведенні інформаційно-патентного пошуку за останні три роки ми винайшли тільки одну пропозицію щодо створення такого роду лікувальної комбінації (Tanaka M., Niki M., 2008). Склад та рецептура таких препаратів повинна бути раціональною з урахуванням перш за все фармакодинамічних переваг вибраних препаратів при їх порівнянні, сумісність по відношенню до лікувальної та побічної дії, можливості застосовувати при різних проявах захворювання як за характером, так і за тяжкістю та за перебігом. Виходячи з цього, комбіновані препарати не завжди виправдані, особливо у дітей з неускладненими формами бронхо-легеневої патології та у дітей із надто важким преморбідним фоном (Г.И. Бондарь и др., 2009). Комбіновані препарати в педіатричній практиці повинні забезпечувати ще й такі важливі фактори, як дозування за



віковою ознакою, кількість, режим та тривалість призначення, застосування в дитячих лікарських формах.

Проблема створення дитячих лікарських форм відноситься до числа першочергових завдань вітчизняної фармацевтичної технології. Їх побудова враховує анатомо-фізіологічні особливості організму, який розвивається, лабільність його психосоматичного статусу й забезпечення при застосуванні максимального щадіння психіки дитини при оптимальному терапевтичному ефекті й мінімумі побічних реакцій. У сучасних умовах найбільш ймовірним шляхом рішення проблеми дитячих ліків є максимальне (до 70 % відсотків дитячої рецептури) використання в педіатрії перорального способу введення їх у вигляді корегованих речовин (О. Бранникова, 2005), нерідко – замінників ін'єкцій. Пероральне введення рідких лікарських форм являється природним шляхом для введення препаратів в організм: він безпечний, безболісний, йому притаманна зручність, простота прийому, достатня точність дозування та можливість варіювання дозами відповідно віку дитини (М.С. Nahata, 1999). Проблемними щодо рідких лікарських форм для дітей на сьогодні є питання, пов'язані з засобами дозування (ложки, склянки, мензурки), які вирішуються випуском шприців-тюбіків для перорального прийому, градуйованих піпеток або склянок з дозувальними насадками, а також використанням різних допоміжних речовин (розчинників, наповнювачів, коректорів смаку, барвників), що теж створює ряд серйозних проблем фізіологічного, біофармацевтичного, фізико-хімічного, технологічного, антисептичного й деонтологічного характеру.

Вибір лікарської форми в першу чергу залежить від віку дитини і його стану. Для дітей дошкільного віку розробляються переважно рідкі лікарські форми (сиropи, розчини, суспензії, еліксири, бальзами), розчинні таблетки, гранули для розчинення, ректальні лікарські форми, які становлять близько 30% дитячих форм.

Врахування викладених умов при створенні комбінованих препаратів є складною задачею, яка дуже повільно, але все ж-таки вирішується

загальними зусиллями фахівців – фармацевтів, технологів, фармакологів, прикладом чого може слугувати новий вітчизняний комбінований препарат для лікування бронхо-легеневої патології у дітей різного віку – АМКЕСОЛ.

### **Резюме**

Велика розповсюдженість та зростання бронхо-легеневої патології серед дітей являється на сьогодні актуальною медичною й соціальною проблемою державного значення. Серед факторів, що сприяють її вирішенню, велику роль відіграють ефективні лікарські засоби, серед яких найбільш перспективними вважаються комбіновані препарати з багатобічною фармакодинамікою, спрямованою на різні ланки патогенезу легневих захворювань. Із існуючих комбінацій поширені інгаляційні засоби із речовин, що допомагають при бронхообструкції за рахунок різних механізмів бронхолітичної дії (бета-2-адреноміметики та М-холіноблокатори в сполученні інколи з глюкокортикоїдами). В той же час такі типові процеси бронхо-легеневої патології як кашель, набряк бронхів, утворення мокротиння, які затруднюють зовнішнє дихання і зменшують прохідність бронхів, залишаються за межами терапевтичної дії цих комбінованих препаратів, потреба в яких постійно зростає. Такі засоби особливо необхідні в галузі педіатрії, яка висуває додаткові вимоги до лікарських засобів, взагалі, і до комбінованих, особливо.

### **Резюме**

#### **Бронхо-легочная патология у детей: современное состояние и перспективы фармакотерапии**

Большая распространенность и рост бронхо-легочной патологии среди детей является сегодня актуальной медицинской и социальной проблемой государственного значения. Среди факторов, способствующих ее решению, большую роль играют эффективные лекарственные средства, среди которых наиболее перспективными считаются комбинированные препараты с

многосторонней фармакодинамикой, направленной на разные звенья патогенеза легочных заболеваний. Из существующих комбинаций распространены ингаляционные средства из веществ, которые помогают при бронхообструкции за счет разных механизмов бронхолитического действия (бета-2-адреномиметики и М-холиноблокаторы в сочетании иногда с глюкокортикоидами). В то же время такие типичные процессы бронхолегочной патологии как кашель, отек бронхов, образование мокроты, которые затрудняют внешнее дыхание и снижают проходимость бронхов, остаются за пределами терапевтического действия этих комбинированных препаратов, потребность в которых постоянно возрастает. Такие средства особенно необходимы в области педиатрии, которая выдвигает дополнительные требования к лекарственным средствам вообще, и к комбинированным особенно.

## **Розділ 2. Амкесол – новий комбінований засіб для лікування бронхо-легеневої патології у дітей**

Одним з напрямів науково-технічного прогресу в фармакотерапії є створення комбінованих препаратів. Сьогодні їх можна зустріти серед багатьох фармакологічних груп: анальгетиків (пентальгін), гіпотензивних (папазол), нейролептиків (таламонал), транквілізаторів (діапірам), ноотропів (фезам, орацетам) і навіть серед антибіотиків (уназін, тіенам) та інших антибактеріальних засобів (бісептол). Ідею створення комбінованих засобів впроваджують в свої багаточисельні дослідження сучасні науковці (Н.А. Аликіна, 2007; М.Б. Дрикер и др., 2007; А.А. Нефедов и др., 2007; К.П. Бездітко, І.В. Трутаєв, 2008; В.В. Дроговоз, І.А. Зупанец, 2008; Н.А. Осипова, 2007; В.И. Опрышко и др., 2008;), в тому числі й для оптимізації лікування бронхо-легеневої патології (В.Л. Ковалева, 2007; С.И. Овчаренко, М.Н. Акулова, 2009; P. Dorow et al., 1988).

Комбіновані препарати являються прототипом комплексної терапії та препаратів з багатокомпонентною політропною фармакологічною дією, але їх створення підлягає дотриманню ряду правил, що забезпечують високу ефективність, нешкідливість та зручність застосування (табл. 2.1). Відповідно їм вибір компонентів для комбінованого препарату базується на їх фармакодинамічних властивостях, тобто складаються препарати, дія яких адекватна патології, що підлягає лікуванню. такі складові повинні взаємодіяти на підставі спільних ефектів або досягати їх за рахунок різних механізмів впливу на загальну для них функцію, або за рахунок відновлення різних процесів чи реакцій в межах однієї системи, а, можливо, за рахунок вісцеро-вісцеральних взаємозв'язків між функціями різних органів. Це може забезпечити покращення порушеної функції або всієї системи за рахунок відновлення окремих або декількох ланцюгів в патогенезі захворювання. Не виключається можливість виникнення й додаткових фармакологічних ефектів як за рахунок підсилення слабких властивостей окремих

компонентів, так і за рахунок потенціювання додаткових функцій в діяльності організму.

Таблиця 2.1. Принципи створення комбінованих препаратів

Умови	Підстави для створення
Вибір компонентів Характер взаємодії	Фармакологічні властивості Спільність ефектів (сумація) Використання різних механізмів спільної дії (потенціювання) Стимуляція вісцero-вісцеральних зв'язків (потенціювання)
Відношення до проявів патології	Покращення порушеної функції Відновлення окремих ланцюгів патогенезу Вплив на різні ланцюги розвитку захворювання Виникнення додаткової корисної фармакологічної дії
Дози компонентів	Зменшення при сумації Збереження при потенціюванні Зменшення для дітей
Сумісність компонентів Фармакодинамічна Фармакокінетична	Відсутність негативної взаємодії щодо ефектів Відсутність взаємодії щодо всмоктування, перетворення, виведення
Фармацевтична Імовірність побічної дії Стабільність токсичності Лікарські форми Шлях введення Зручність застосування Режим застосування	Відсутність прямої хімічної взаємодії По можливості виключити На рівні монопрепаратів Бажано 2-3, дітям з різним дозуванням за віком Переважно всередину, особливо для дітей Максимальна, особливо для дітей різного віку Звичайний, можливо пролонгований за показаннями
Тривалість застосування	Обмежена лікувальним ефектом

Об'єднання різних, частіше високоактивних, хімічних речовин повинно бути сумісним. Це означає, що компоненти не повинні підлягати прямій хімічній взаємодії, що виключає фармацевтичну несумісність; не повинні впливати на швидкість всмоктування, зв'язок з білками тканин та крові, швидкість транспорту, перетворення в печінці, процеси виведення (фармакокінетична несумісність) і не змінювати, а краще – підсилювати фармакологічну активність кожного (фармакодинамічна сумісність). Остання

обмежується тільки терапевтичними ефектами і не поширюється на побічну дію, а тим більше токсичність. Для цього в комбінований препарат слід додавати засоби з різним характером ускладнень, або зменшувати їх виразливість, зменшуючи дози. Що стосується доз, то їх, як правило, зменшують в комбінаціях, які ґрунтуються на прямому лікарському синергізмі (сумації), у випадках потенціювання дози компонентів комбінованих засобів залишаються відповідними до терапевтичних. При створенні комбінованих препаратів для дитячої практики дози компонентів зменшують відповідно віку. Бажаною є також можливість варіювати дозами в залежності від віку дитини. Шлях введення пов'язаний з лікарською формою. Найпоширенішими являються зручні лікарські форми, які застосовуються всередину: порошки, таблетки, гранули, розчини (мікстури), сиропи (для дітей). Не виключаються й розчини для ін'єкцій, але вони потребують виконання додаткових технологічних умов. Комбіновані препарати забезпечують кращий режим застосування ліків, бо зменшують кількість їх прийомів. Якщо комбіновані препарати відповідають вимогам щодо їх токсичності, тривалість їх застосування визначається клінічними спостереженнями і відбувається до виникнення стійкого лікувального ефекту.

Раціональний пропис нового комбінованого препарату амкесол враховує головні принципи створення лікувальних комбінацій. До його складу надходять амброксол, кетотифен, екстракт кореню солодки та теобромін. Така рецептура забезпечує, перш за все, вплив на різні ланки розвитку бронхо-легеневого захворювання, бо властивості кожного з компонентів мають тропність до різних проявів дихальної патології. Таких комбінованих засобів із широким спектром дії на сьогодні дуже мало. Із попереднього огляду літератури відомо, що складові препарати застосовуються при бронхо-легеневій патології у дітей на підставі відхаркувальної (амброксол, солодка), протиалергічної (кетотифен) та бронхолітичної (теобромін, солодка) дії. Аналіз їх взаємодії дозволяє передбачити можливість

потенціювання ефектів у окремих препаратів у зв'язку із сполученням різних механізмів їх впливу на слизеутворення та прохідність бронхів для мокротиння (амброксол і солодка), бронхоспазм (кетотифен і теобромін), набряк слизової оболонки (кетотифен і солодка).

При захворюваннях легеневої системи кожний складовий компонент препарату, за даними літератури, широко і безпечно використовується в педіатрії як засіб монотерапії (С.А. Войтенко, 2000; С.Я. Соколов, 2000; А.С. Духанин и др., 2001), тому що всі вони мають низький індекс токсичності, добре переносяться хворими і мають неоднакові прояви побічної дії (М.Д. Машковський, 2008), що виключає її взаємопідсилення. Тому практичне застосування амкесола має бути безпечним, навіть при тривалому застосуванні. Запорукою цьому слугує застосування в препараті дитячих доз (менших, ніж для дорослих) більшості компонентів (амброксол, солодка, теобромін), що відповідає прийнятому віковому дозуванню (М.Д. Машковський, 2008). Препарат виготовлено в двох поширених для дітей лікарських формах (сіроп, порошок), застосовується всередину, тобто зручно для дітей раннього віку, забезпечує додержання режиму та тривалості призначення.

Все це доводить відповідність амкесола сучасним вимогам до засобів лікування бронхо-легеневих захворювань у дітей. Зіставлення його характеристики з вимогами до комбінованих препаратів дозволяє винайти ряд переваг у амкесола (табл. 2.2). Як видно, амкесол за своїм складом забезпечує виконання всіх принципів створення комбінованих препаратів. Його перевагами при цьому може бути патогенетичний характер

Таблиця 2.2. Характеристика амкесолу відносно до загальних вимог для комбінованих препаратів

Вимоги	Відповідність у амкесола
Вибір компонентів	Всі фармакологічні властивості адекватні функціям дихальної системи
Характер взаємодії	Потенціювання на підставі впливу на різні ланки патогенезу легеневих захворювань або за рахунок різних механізмів впливу
Відношення до проявів патології	Відновлення типових порушень бронхо-легеневої патології
Дози компонентів	Зменшено відповідно ранньому дитячому віку
Сумісність	За всіма видами
Імовірність побічної дії	Тільки за рахунок монопрепаратів
Токсичність	На рівні монопрепаратів (низька)
Лікарські форми	Сироп, порошок
Шлях введення	Всередину
Зручність застосування	Відповідно лікарській формі та віку дитини
Режим застосування	Звичайний, подібний монопрепаратам
Тривалість	До виникнення лікувального ефекту

дії щодо різних типових проявів бронхо-легеневої патології (бронхоспазм, мукоцільярний транспорт, кашель, алергія), що досягаються політропним у фармакологічному відношенні складом. Це відрізняє амкесол від існуючих комбінованих засобів, які застосовуються у дитячій пульмонології. Перевірена безпечність його складових компонентів, а низький відсоток їх побічної дії відповідає умовам його нешкідливого застосування у дітей, навіть при тривалому плинні захворювання. Амкесол створений у двох лікарських формах, має дитячу дозу відповідно кожному компоненту, застосовується доступним шляхом введення та зручний для кожної вікової групи дітей.



Таким чином, амкесол як комбінований лікарський засіб із різними фармакологічними ефектами, показаннями при типових ознаках захворювань дихальної системи, відображує сучасний підхід до фармакотерапії багатьох захворювань, в тому числі і бронхо-легеневої патології у дітей.

## **Резюме**

На підставі власного досвіду та аналізу даних літератури зроблено обґрунтування доцільності розробки, вивчення на доклінічному етапі та впровадження в клінічну практику комбінованого лікарського препарату для терапії бронхо-легеневої патології у дітей, який одержав назву амкесол. Препарат містить комплекс речовин з відхаркувальним та опосередкованим протикашльовим (амброксол), протиалергічним (кетотифен), слабким відхаркувальним (солодка) та помірним бронхолітичним (теобромін) ефектами. Амкесол створено за технологічними принципами комбінування ліків, має суттєві переваги перед існуючими комбінованими засобами фармакотерапії в педіатричній пульмонології і підлягає науковому дослідженню на всіх етапах впровадження в практику охорони здоров'я. Результатам доклінічного вивчення специфічної дії амкесолу присвячена дана монографія.

## **Резюме**

### **Амкесол – новое комбинированное средство для лечения бронхолегочной патологии у детей**

На основании собственного опыта и анализа данных литературы сделано обоснование целесообразности разработки, изучения на доклиническом этапе и внедрения в клиническую практику комбинированного лекарственного препарата для терапии бронхо-легочной патологии у детей, который получил название амкесол. Препарат содержит комплекс веществ с отхаркивающим и

опосредованным противокашлевым (амброксол), противоаллергическим (кетотифен), слабым отхаркивающим (солодка) и умеренным бронхолитическим (теобромин) эффектами. Амкесол создан по технологическим принципам комбинирования лекарств, имеет существенные преимущества перед существующими комбинированными средствами фармакотерапии в детской пульмонологии и подлежит дальнейшему исследованию на всех этапах внедрения в практику здравоохранения. Результатам доклинического изучения специфического действия амкесола посвящена данная монография.

### **Розділ 3. Фармакологічні властивості препаратів, що входять до складу амкесолу**

Аналіз фундаментальних керівництв з питань фармакотерапії в педіатричній пульмонології (Н.А. Геппе, С.Ю. Каганов, 1998; А.Д. Царегородцев, А.А. Тоболина, 2002; А.А. Баранов (ред.) и др., 2007) та офіціальні рекомендації щодо засобів лікування бронхо-легеневої патології (Д.Б. Белоусов, В.В. Омельяновский, 1996; Формулярне керівництво України, 2009) надають всебічну фармакологічну характеристику складовим препаратам амкесолу та стверджують уяву про їх відповідність щодо лікування у дітей бронхо-легеневих захворювань.

**Амброксолу гідрохлорид (лазолван)** належить до основних мукосекреторних препаратів нового покоління, є активним метаболітом (дисметаболіт) бромгексину – синтетичного похідного алкалоїду вазицину. Амброксол впливає на синтез бронхіального секрету, що утворюється келихоподібними клітинами миготливого епітелію слизової оболонки бронхів. Механізм цієї дії пов'язаний зі стимуляцією утворення трахеобронхіального секрету зниженої в'язкості за рахунок зміни хімізму його мукополісахаридів, деполімеризації молекул муцину, що разом з розрідженням мокротиння зберігає його шаруватість і дозволяє зберегти або поліпшити роботу війок епітелію бронхів. Амброксол нормалізує порушене співвідношення серозного та слизового компонентів бронхіального секрету. Все це сприяє видаленню мокротиння (С. Bianchi et al., 1990).

Важливою властивістю препарату амброксол є його здатність стимулювати продукцію сурфактанта, найважливішого чинника, який підтримує поверхневий натяг легень, полегшує обмін неполярних газів, захищає легені від чужерідних частинок, затримує проникнення до епітелію патогенних мікроорганізмів. Підсилюючи активність миготливого епітелію й поліпшуючи реологічні властивості бронхів і бронхіального секрету, сурфактант забезпечує ефективне очищення дихальних шляхів (H.R.W. Witz et al, 1998).

Підвищення секреції слизу в бронхах захищає за рахунок його обволікаючих властивостей рецептори слизової від подразнювальної дії різних факторів зовнішнього та внутрішнього середовища, і на цій підставі забезпечує виникнення у амброксола протикашльового ефекту. Препарат частково пригнічує кашльовий рефлекс при непродуктивному кашлі.

Амброксолу притаманні протизапальні й антиоксидантні властивості, які пов'язують з його впливом на вивільнення кисневих радикалів і втручанням у метаболізм арахідонової кислоти в осередку запалення. До цього ж приєднується й імуномодулююча дія, що підсилює місцевий імунітет за рахунок активації тканинних макрофагів (L. Otonello et al., 2003).

При сумісному застосуванні з антибіотиками препарат збільшує їх концентрації в бронхіальному секреті, слизовій оболонці й альвеолах, підсилюючи penetрацію в бронхіальний секрет амоксициліну, цефуроксиму, еритроміцину й доксицикліну. Спільне з амброксомолем призначення інших лікарських засобів не виявило ніяких побічних ефектів і ускладнень.

При пероральному надходженні амброксолу до організму він швидко і практично повністю всмоктується у ШКТ; біодоступність складає 80 %, найбільш висока концентрація винайдена в легенях. Препарат метаболізується до нетоксичних сполук у печінці та виводиться переважно (90 %) нирками. Дія амброксолу починається через 30 хвилин і продовжується 6-12 годин; максимальний терапевтичний ефект проявляється на 3 добу.

Застосовується препарат як симптоматичний та патогенетичний засіб при різноманітних захворюваннях дихальної системи, для санації бронхіального дерева в перед- та післяопераційному періоді, а також для прискорення виведення контрастної речовини після бронхографії. Побічна дія зустрічається край рідко (0,46 %), серед її проявів – алергічні реакції, диспептичні явища, сухість в роті й носоглотці. Протипоказанням служать вагітність (I триместр), грудне годування, виразкова хвороба, індивідуальна непереносимість.

**Кетотифен (задитен)** відноситься до бензоциклогептатіофенам, має антиастматичну активність на підставі антиалергічних і антианафілаксічних властивостей, блокує відповідь бронхіального дерева на інгаляцію гістаміну, алергенів, а також алергічні реакції з боку шкіри, носу та очей у чутливих до них хворих, бронходилатуючою дією не володіє.

Кетотифен пригнічує виділення медіаторів алергії (гістаміна, лейкотриєнів), пригнічує сенсibilізацію еозинофільних гранулоцитів цитокінами, зменшуючи їх міграцію до вогнища запалення, знижуючи розвиток специфічних тканинних факторів, дію симпатоміметиків або алергенів. Крім того, кетотифен інгібує фосфодіестеразу, що збільшує рівень цАМФ в тканинах і обумовлює його протиастматичну дію. Антигістамінна дія кетотифену може бути пов'язана з блокадою  $H_1$ -гістамінових рецепторів, тобто з класичним антагоністичним механізмом, але переважає гальмування вивільнення гістаміну та інших медіаторних речовин із тучних клітин. Тому кетотифен, як і кромолін натрію, вважається стабілізатором мембран клітин, які містять в собі гістамін та подібні йому речовини.

Після введення всередину кетотифен майже повністю всмоктується, але його біодоступність складає біля 50 % за рахунок метаболізму при первинному проходженні через печінку. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається на протязі 2-4 годин. Зв'язування з білками крові складає 75 %, що декілька подовжує ефект. Виведення кетотифену з організму відбувається двофазно з періодами напіввиведення на 3-5 та 21 годину.

Кетотифен призначається як засіб тривалої профілактики різних алергічних захворювань, в тому числі й всіх форм бронхо-легеневої патології з астматичними симптомами.

Препарат переноситься добре. Із побічних ефектів відомо снодійний та стимуляція апетиту, що сприяє збільшенню ваги. Вплив на ЦНС обумовлює головні прояви передозування кетотифену, яке лікується в основному симптоматичними засобами.

До протипоказань для кетотифену відносять гіперчутливість, вагітність та годування груддю.

**Солодка гола** – багаторічна трав'яниста рослина, що росте в Європі, Середній Азії, на Кавказі. З медичною метою використовуються кореневища та корені рослини. В них містяться гліцирризин (6 %), гліцирризинова кислота та її калієва й кальцієва солі, а також флавонові глікозиди – ліквіритин, ліквіритигенін і ліквіритозид. Крім того, в коренях рослини винайдено вітаміни (аскорбінова кислота), пігменти, ефірна олія, гіркі та інші речовини. Із солодки виготовляють різні види екстрактів (сухий, густий); в останні роки експериментальному вивченню підлягає олія солодки (А.Ж. Мурзагалиєва, Н.М. Мавлюдова, 2007; С.К. Саханова, А.К. Бердгалеєва, 2009).

Відхаркувальні властивості солодки пов'язані з гліцирризином, який стимулює активність війкового епітелію в бронхах, а також підсилює секреторну функцію слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. Спазмолітична дія солодкового кореня та його екстрактів обумовлена вмістом флавонових сполук, серед яких найбільш активним вважається ліквіритозид. Гліцирризин в організмі гідролізується з вивільненням гліцирризинової кислоти, яка, метаболізуючись, набуває кортикостероїдоподібну дію з протизапальним ефектом. Він виразливо спостерігається на різних моделях експериментального запалення під впливом гліцераму, який являє собою моноамонійну сіль гліцирризинової кислоти із коренів солодки. Це один із її індивідуальних препаратів, який найбільш вивчений і відбиває ряд важливих фармакологічних ефектів коренів рослини та її клінічного застосування. За даними літератури, корень солодки, його препарати (гліцирризин, ліквіритон, халкорин), а також ряд флавоноїдів, гліцирризинова кислота й гліцирретова кислота проявляють протизапальну, противиразкову, антиалергічну, гепатозахисну, антиоксидантну, противірусну, протипухлинну, імуотропну, гіполіпідемічну та мінералокортикоїдну дію (Г.В. Оболенцева и др, 1999).

Препарат із кореня солодки нормалізує неферментативний ланцюг антиоксидантної системи в організмі хворих на бруцельоз (А.Ж. Мурзагалиева, Н.М. Мавлюдова, 2007), а сума флавоноїдів з кореня солодки спричиняє антипроліферативну відповідь активованих мутагенами Т- і В-клітин, тобто імуносупресивну активність дослідованого препарату (С.И. Павлова и др., 2007). Солодка володіє ноотропною активністю (С.К. Саханова, А.К. Бердгалеєва, 2009), запобігає порушеному (тетрахлоретиленом) балансу нейроамінокислот в головному мозку експериментальних тварин (С.А. Каримов, Ч.Ю. Касумов, 1998), забезпечує більш високу ефективність традиційної терапії алкоголь-залежних хворих: відновлює швидкість і точність складних сенсомоторних реакцій, швидкість формування рухових навичок, об'єм оперативної пам'яті (Л.И. Губарева, В.В. Посохина, 2007).

При дослідженні на тваринах гліцерам проявив себе малотоксичним і нешкідливим щодо серцево-судинної системи.

Галенові препарати солодкового кореня широко застосовуються в медичній практиці в якості відхаркувального, обволікаючого та пом'якшувального засобу при захворюваннях верхніх дихальних шляхів, головним чином, при наявності густого й в'язкого секрету, що погано виділяється, а також з глибокими запальними проявами, особливо у дітей і хворих похилого віку. Корень солодки призначається й при виразковій хворобі та хронічних запальних станах ШКТ.

**Теобромін** – один з алкалоїдів, які містяться у бобах какао. Theobroma Cacao – чагарник, що росте в тропічній Америці і в плодах якого теобромін складає 3,5%. За хімічною будовою теобромін – 3,7-диметилксантин.

Похідні ксантину (кофеїн, теобромін, теофілін) за хімічною структурою поріднюються з природними метаболітами тваринного організму похідними пурину. Цим можна пояснити деякі характерні риси алкалоїдів групи кофеїна: швидке знешкодження шляхом перетворення до кінцевих продуктів в організмі людини та відсутність кумуляції при тривалому застосуванні,

велика широта терапевтичної дії кофеїну, вплив на такі важливі фізіологічні системи як нервова діяльність, кровообіг, сечовиділення й скоротливість м'язів.

На відзнаку від кофеїну диметилксантини (теобромін, теофілін) мають порівняльно слабку центральну дію та сильну спазмолітину щодо судин і бронхів (U.R. Jurgens et al., 1999; R.L. ZuWallak et al., 2001). Підсилюючи кровообіг у нирках, вони викликають стабільний сечогінний ефект, особливо виразливий при набряках серцевого походження, але при тривалому застосуванні він може зменшуватися на підставі звикання.

За сучасними уявленнями, регулюючий вплив теофіліну на стан бронхів і систему дихання відтворюється через аденозинові рецептори ( $A_1$  і  $A_2$ ), забезпечуючи їх нормальне співвідношення (С.В. Лукьянов и др., 1999; Ю.Ю. Белоусов и др., 1999; В.Н. Гурин, А.Ф. Гурин, 2007). Одержано також експериментальне свідчення про те, що теофілін здатний пригнічувати утворення цАМФ і метаболізм арахідонової кислоти, а саме, подавляти репродукцію лейкотрієна  $B_4$  ( $LTB_4$ ) і простагландину  $E_2$  ( $PG E_2$ ) (U.R. Jurgens et al., 1999). Показано, що в релаксуючому ефекті теофіліна відіграє роль  $Na,K$ -АТФаза (V.V. Villagrasso et al., 1999). Теофілін як спазмолітик входить у склад існуючих комбінованих препаратів (М.Д. Машковский, 2008; M. Tsuniro et al., 1998).

Теобромін – кристалічна сполука, легко розчиняється в розведених лугах і кислотах, добре всмоктується із травного тракту, підшкірної клітковини і м'язів. В печінці перетворюється шляхом диметилування, виводиться через нирки, в тому числі 10% в незмінному вигляді. Тривалість дії препарату змінюється індивідуально у різних хворих, що залежить від особливостей пуринового обміну людини.

Застосовують теобромін при нерізких спазмах судин головного мозку, бронхоспазмах, серцевих та ниркових набряках.

Серед усіх ксантинів теобромін найменш токсичний, небажаною може бути тільки подразнювальна дія на слизову оболонку шлунку. Отруєння



кофеїновими речовинами зустрічається дуже рідко, в основному – при зловживанні напоями, що їх вміщують, або при підвищеній чутливості до них. В цих випадках диметилксантини викликають судоми й падіння артеріального тиску внаслідок розширення всіх судин.

Таким чином, викладені властивості препаратів, що входять до складу амкесола, доповнюють один одного щодо можливого впливу на основні функціональні порушення з боку дихальної системи. Їх сполучена фармакокінетика може забезпечити швидку й достатньо тривалу дію комбінації без кумуляції та небезпеки передозування. Звертає на себе увагу низький відсоток побічної дії та її неоднакове клінічне проявлення у кожного з них, що виключає фармакодинамічну несумісність цих компонентів.

## **Резюме**

Наведені фармакологічні властивості складу амкесола свідчать про доцільність їх сполученого призначення при бронхо-легеневій патології. В цих умовах амброксол – дуже важливий компонент завдяки його відхаркувальній та пульмопротекторній дії на підставі сурфактант-залежного механізму; кетотифен – мембраностабілізуючий протигістамінний засіб, який обумовлює протиалергічну дію, знижуючи чутливість організму і бронхів до алергенів бронхо-легеневого середовища; екстракт коренів солодки своїм м'яким відхаркувальним ефектом сприяє захисту слизової оболонки бронхів та покращенню їх прохідності; теобромін додає комплексу спазмолітичної дії. В той же час багатокомпонентність фармакологічної дії амкесола висуває необхідність підтвердити наявність специфічних ефектів щодо стану дихальної системи (протикашльового, бронхолітичного, протиалергічного), показати ступінь їх виразливості порівняно з відомими препаратами та виявити можливо нові види дії – протизапальну, жарознижувальну – які мають патогенетичне значення в лікуванні бронхо-легеневих захворювань із бронхообструктивним синдромом.

## **Резюме**

### **Фармакологические свойства препаратов, входящих в состав амкесола**

Приведенные фармакологические свойства состава амкесола свидетельствуют об уместности их сочетанного назначения при бронхо-легочной патологии. В этих условиях амброксол – очень важный компонент благодаря его отхаркивающему и пульмопротекторному действию на основе сурфактант-зависимого механизма; кетотифен – мембраностабилизирующее противогистаминное средство, которое обуславливает противоаллергическое действие, снижая чувствительность организма и бронхов к аллергенам бронхо-легочной среды; экстракт корней солодки своим мягким отхаркивающим эффектом способствует защите слизистой оболочки бронхов и улучшению их проходимости; теобромин добавляет комплексу спазмолитическое действие.

В то же время многокомпонентность фармакологического действия амкесола выдвигает необходимость подтвердить наличие специфических эффектов со стороны дыхательной системы (противокашлевого, бронхолитического, противоаллергического), показать степень их выраженности сравнительно с известными препаратами и выявить возможно новые виды действия – противовоспалительное, жаропонижающее, – которые имеют патогенетическое значение в лечении бронхо-легочных заболеваний с бронхообструктивным синдромом.

#### **Розділ 4. Матеріали та методи дослідження амкесолу в дитячих лікарських формах на доклінічному етапі**

**Схема експериментального дослідження амкесолу.** Виходячи з того, що амкесол складається з відомих препаратів, яким притаманна специфічна фармакологічна активність, його дослідження на доклінічному етапі почали з вивчення специфічної дії відповідно ланкам патогенезу бронхо-легеневого захворювання, мінаючи етап скринінгу. На цій підставі проведено експеримент з вивчення властивостей амкесолу, спрямованих на бронхо-легеневу патологію. Перш за все вивчався вплив препарату на зовнішнє дихання в умовах експериментального бронхоспазму, що дало можливість за кількістю спазмів бронхів судити про бронхолітичну активність та спроможність препарату відновлювати порушене дихання у тварин. За умов бронхо-легеневої патології не меншу роль відіграє виявлення у амкесолу й протикашльового ефекту. Сповільнення кашлю, який набуває патологічного характеру і на відміну від захисної ролі на початку захворювання загрожує виникненню місцевих (бронхо-легеневих) та загальних (гіпоксичних) порушень, вважається обов'язковою ознакою його фармакологічної активності. Не менш важливою властивістю засобів лікування бронхо-легеневих захворювань є протиалергічна дія, спрямована на зменшення загальної сенсibiliзації організму та гіперчутливості бронхів, що завжди має місце при вивчаємій патології, особливо при її хронічному плину.

Враховуючи патогенетичну роль запалення в розвитку бронхіальної та легеневої патології, до специфічних ефектів засобів її лікування відноситься й протизапальна дія, яка сприяє зменшенню виразливості головної патології та її клінічних ознак. Серед останніх – підвищення температури тіла (рівень лихоманки) відбиває не тільки симптом захворювання, але й стан самозахисту організму. Тому в якості специфічної дії амкесола вивчали й жарознижувальну активність.

Перелічені види специфічної фармакодинаміки вивчалися на відповідних експериментальних моделях і порівняно з референс-препаратами, адекватними вивчаємій дії (див. нижче).

У всіх серіях досліду амкесол застосовувався всередину внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду в добовій дозі, яка розраховувалася за чутливістю використаного в досліді виду тварин (Ю.С. Риболовлев, Р.С. Риболовлев, 1979) при одноразовому (частіше) та 3-7 разовому (відповідно умовам моделювання) введенні для забезпечення найбільш виразливого ефекту.

Всі означені види фармакологічної дії та відповідні умови їх вивчення проводилися з використанням різних лікарських форм амкесолу. Препарат вивчався у формі сиропу (0,9 мл/кг) та порошку (8 мг/кг), які відносяться до найбільш поширених дитячих лікарських форм для внутрішнього застосування, в тому числі й для дітей молодшого віку.

**Вимоги до експериментальних тварин.** Для доклінічного вивчення специфічної фармакологічної активності нового комбінованого препарату амкесол, створеного як засіб для лікування бронхо-легеневої патології у дітей, використовували лабораторних тварин різного виду (щурів, мурчаків) неполовозрілого віку. При виборі виду тварин виходили із їх чутливості до вивчаємої фармакологічної дії. Найбільш доступним і адекватним об'єктом експериментального дослідження вважаються білі щури, тому що вони мають відносно нетривалий життєвий цикл, підлягають кількісному експерименту та легко відтворюють адекватні патологічні моделі. На щурах лінії Вістар досліджувалась бронхолітична, протиалергічна, протизапальна та жарознижувальна дія; на мурчаках – протикашльова.

Враховуючи те, що метою клінічного дослідження є впровадження комбінованого препарату в педіатричну практику, експеримент виконувався на тваринах раннього періоду життя (О.И. Терешкина, 2009), для якого, як і для людини, характерний прогресивний ріст. Виходячи з еквівалентів віку білих щурів і людей (таблиця 4.3), такі дослідження рекомендується

проводити на 3х вікових групах тварин, починаючи з 1-місячних – пізнього молочного періоду, що відповідає 4 рокам життя людини, на 2-місячних – предпубертатних, еквівалентних 10 рокам, і закінчуючи 3-місячними – пубертатними, адекватними відповідно 14 рокам життя людини. Початкова вікова група (1 місяць) визначається тим, що в цей період новонароджених тварин можна відсаджувати від самки, тому що до 3-4 тижня постнатального розвитку у щурів і мурчаків закінчується формування біотрансформуючих та елімінуючих систем і в той же час зберігаються, за біохімічними даними, чіткі відмінності від дорослих тварин (М.Ф. Денисова та ін., 2002).

Таблиця 4.3. Еквіваленти віку білих щурів і людей та періодизація їх постнатального розвитку(за М.Ф. Денисовою та ін., 2002)

Періоди життя	Вік білих щурів, міс.	Відповідний вік людини, роки	Темпи зросту
Ранній молочний	0,25	0,35	1-е подвоєння ваги
Середній молочний	0,5	1,56	2-е подвоєння ваги
Пізній молочний	1	4,3	3-е подвоєння ваги
Предпубертатний	2	10,24	4-е подвоєння ваги
Пубертатний	3-4	14,2-17,4	5-е подвоєння ваги
Репродуктивний	5-7	20,1-24,6	6-е подвоєння ваги

Найбільш об'єктивним показником для різних вікових груп тварин є маса тіла (таблиця 4.4), якій відповідають інші функціональні та структурні особливості організму, що зростає (В.И. Западнюк, 1977). Вихідні показники життєдіяльності окремих систем і органів тварин відповідно різним періодам

їх життя обов'язково визначаються в досліджах як інтактний фон, з яким порівнюють одержані дані.

Таблиця 4.4. Маса тіла (в гр.) лабораторних тварин в різні вікові періоди (В.И. Западнюк, 1977)

Види тварин	Ранній період життя		
	1 місяць	2 місяці	3 місяці
Щури	30-40	50-90	100-150
Мурчаки	150-300	350-500	650-750

Під час експерименту тварин утримують за умовами, які надають можливість їм нормального зростання та розвитку, забезпечуючи необхідний приріст ваги та довжини тіла. Це – одна із вимог загальних правил біоетики, за якими виконувалась вся НДР, посилаючись на положення «Загальних етичних принципів дослідів на тваринах» (Україна, 2001), «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), а також із Хельсинської декларації, яка прийнята Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації з біоетики та нормам GLP (Київ, 1992).

**Експериментальні моделі бронхо-легеневої патології, використані в роботі.** Сплановані до вивчення види специфічної фармакологічної дії амкесолу вивчалися за допомогою експериментального моделювання відповідної патології (О.В. Стефанов, 2001).

**Спазм бронхів** моделювали у наркотизованих тіопенталом-натрію (20 мг/кг) щурів шляхом внутрішньоочеревинного введення прозерину 0,1 мг/кг (0,05% розчин). Спазм виникає на підставі непрямой стимуляції М-холінорецепторів бронхів у зв'язку з антихолінестеразною дією прозерину. Показники дихання – частота дихальних рухів та кількість бронхоспазмів – реєстрували впродовж 40 секунд за допомогою комп'ютерного реографічного комплексу РеоКом (ХАІ Medica) (рис. 4.1, 4.2) в грудному відведенні перед та через 2 хвилини після моделювання бронхоспазму.



Рис. 4.1. РеоКом (ХАИ Medica). Загальний вигляд

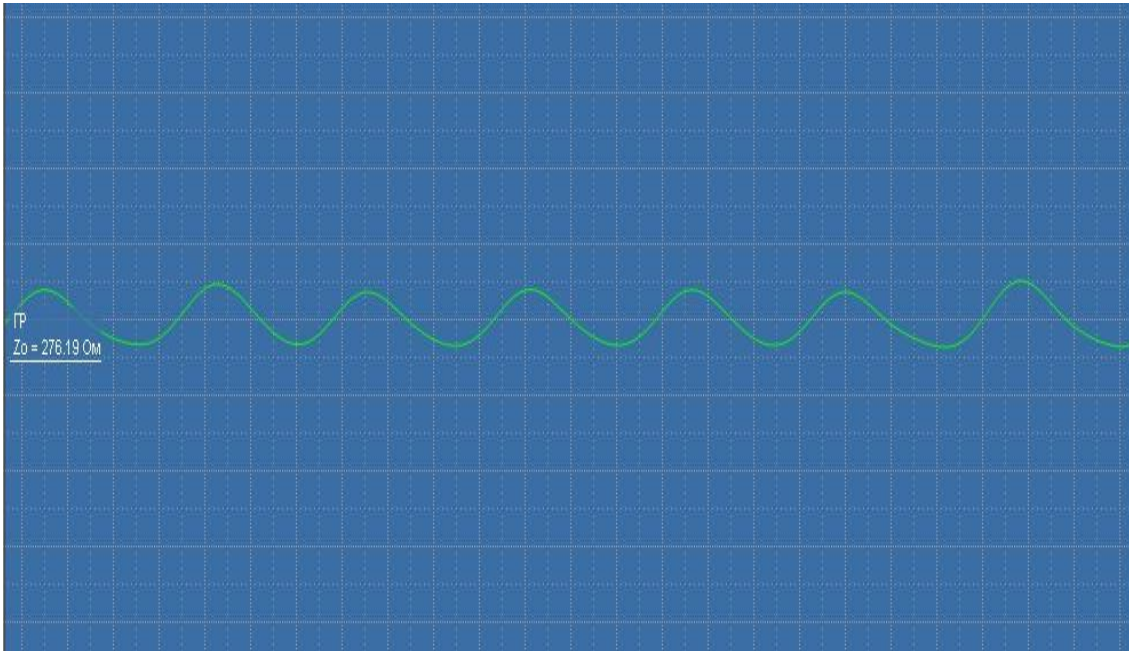


Рис. 4.2. Запис реопульмонограми щура на РеоКомі

Дослідований препарат вводили однократно за годину до моделювання. Отримані результати обчислювалися у відсотках до вихідного контролю, який приймали за 100%.

**Модель кашлю** відтворювали у мурчаків інгаляцією через небулайзер (рис. 4.3) 2 мл 17 % розчину лимонної кислоти на протязі 5 хвилин (В.Л. Ковалева и др., 2007). У наступні 20 хвилин підраховували кількість кашльових поштовхів, які виникають у зв'язку з подразненням кашльових екстерорецептерів зовнішніх дихальних шляхів. Викликана кашльова реакція відбиває також ступінь рефлекторної збудливості кашльового центру, тому ефект препаратів, що досліджуються на цій експериментальній моделі, має змішаний механізм протикашльової дії та потребує більш інтенсивного впливу. Відповідно до цього препарат вводили тричі через кожні 2 години перед вдиханням розчину лимонної кислоти, що відбувалося відразу після останнього введення препарату. Визначали абсолютну та у відсотках кількість кашльових поштовхів, яку порівнювали з викликаною патологією, що приймається за 100%. Препаратом порівняння був кодтерпін (20 мг/кг за кодеїном.)





Рис. 4.3. Компресорний інгалятор (небулайзер) Gamma Family

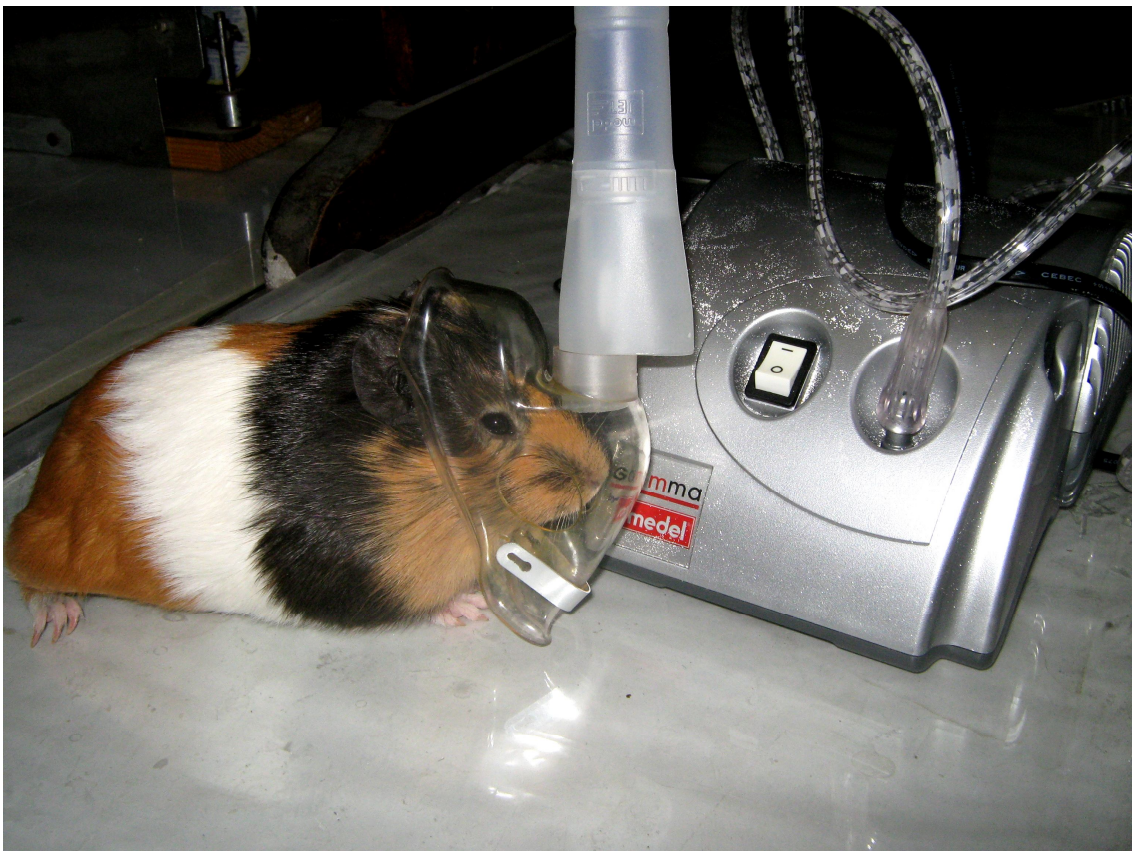


Рис. 4.4. Під час інгаляції за допомогою небулайзера

**Модель алергії** відтворювали на щурах, яких спочатку сенсibilізували одноразовим щоденним підшкірним введенням на протязі 7 днів конячої сироватки та вакцини АКДП із розрахунку 1 мл/200,0 маси. Показником стану сенсibilізації організму, на фоні якої виявляється й протиалергічна дія ліків, являється кількість дегранульованих тучних клітин, які підраховують у внутрішньоочеревинному ексудаті тварин на 14 день від початку сенсibilізації (О.Т. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978). У виготовлених з нього та пофарбованих 0,3 % нейтральним червоним препаратами вивчають шляхом мікроскопії реакцію дегрануляції, для чого підраховують 100 тучних клітин, в тому числі й дегранульованих, для яких характерно розташування гранул на краю цитоплазми та поза нею, зниження інтенсивності пофарбування і навіть зміна форми клітин. Тести вважаються негативними, якщо відсоток клітин з такою реакцією не перебільшує 10. Крім абсолютної кількості інтактних (гранульованих) та дегранульованих клітин, розраховується їх співвідношення, відсоток, індекс дегрануляції (відношення кількості дегранульованих клітин до загального числа аналізованих клітин). Морфологічний аналіз стану тучних клітин доповнюється візуальним спостереженням за тваринами та їх вагою в динаміці (вихідна, 7 та 14 день досліду). Препаратом порівняння був кетотифен в одній з дитячих лікарських форм (сироп, порошок).



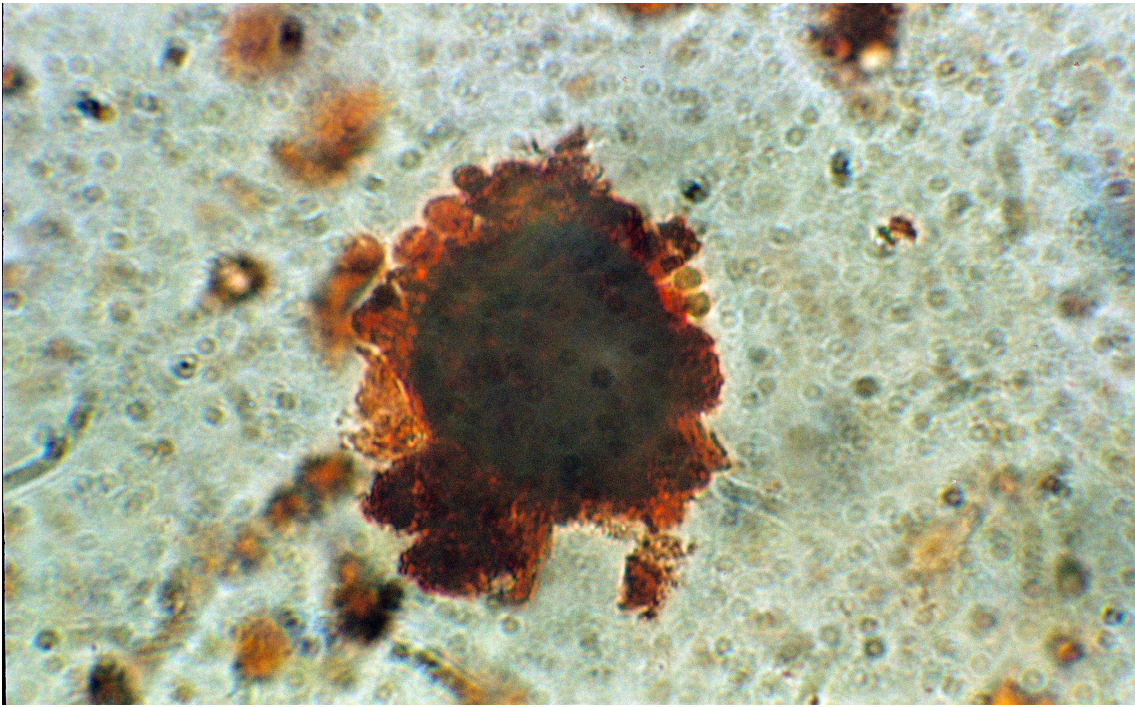


Рис. 4.5. Тучна клітина в нормі. Фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$

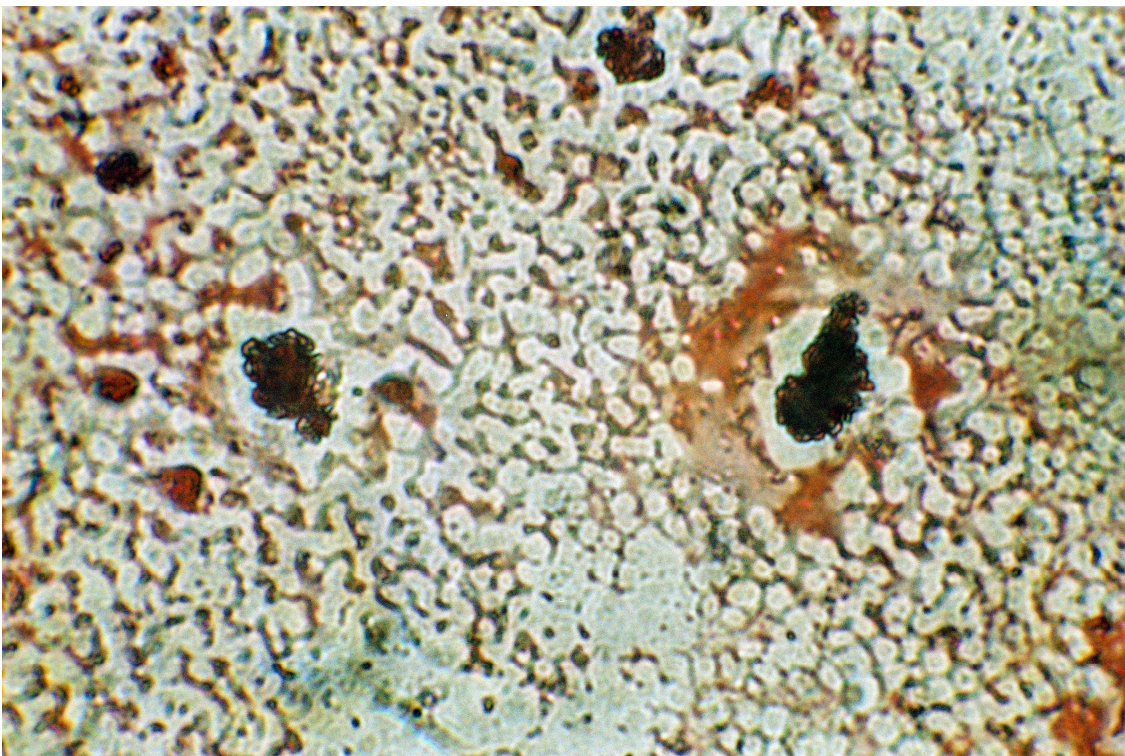


Рис. 4.6. Тучні клітини в нормі. Фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$



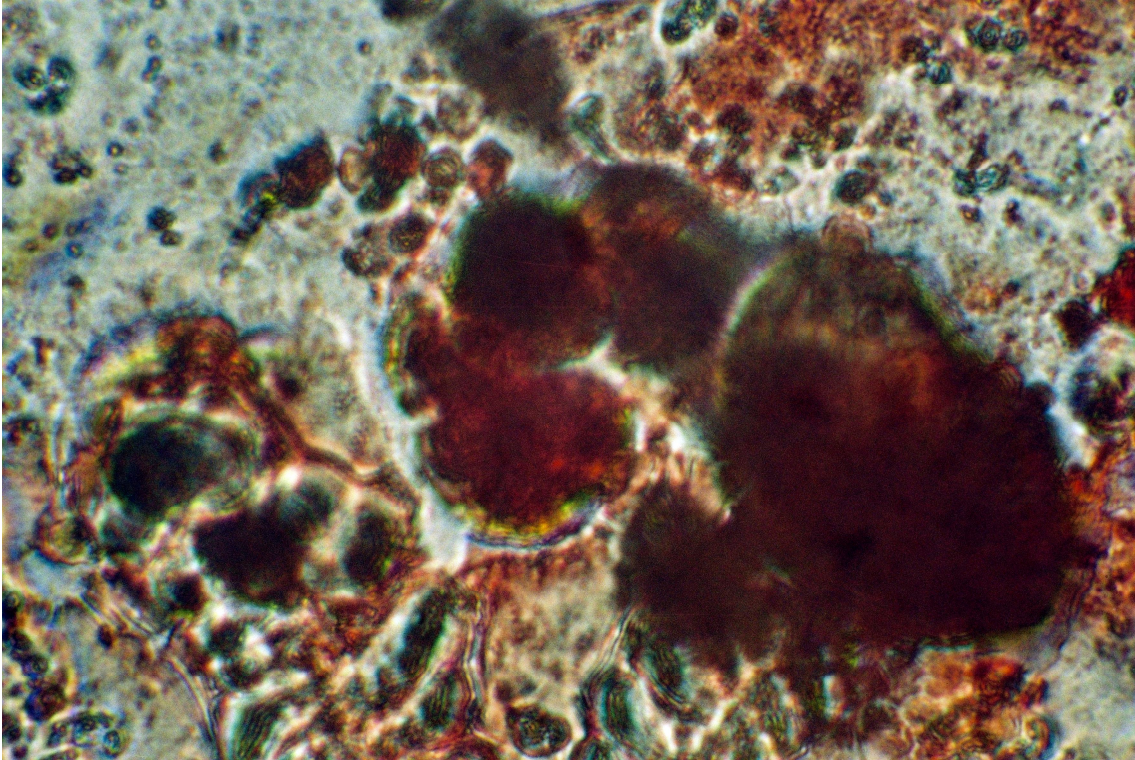


Рис. 4.7. Дегрануляція тучних клітин при сенсibiliзації, фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$

**Модель запалення** обмежували одним видом, а саме – ексудативним запаленням, яке викликалось субплантарним введенням в задню кінцівку щурів 0,1 мл 2 % розчину формаліну (О.В. Стефанов, 2001). Об'єм лапи вимірювали за допомогою механічного онкометра до початку досліду та після введення флогогену в термін максимального розвитку набряку – через 4 години. Збільшення набряку в порівнянні з контролем виражали у відносних одиницях, а ступінь протизапальної активності препарату розраховували за формулою в %:

$$\% \text{ пригнічення запалення} = \frac{V_{\text{к}} - V_{\text{д}}}{V_{\text{к}}} \times 100\%;$$

де  $V_{\text{к}}$  – об'єм лапи в контролі мінус вихідний об'єм її до набряку

$V_{\text{д}}$  – об'єм лапи в досліді мінус вихідний об'єм її до набряку

Препаратом порівняння, як і для наступної моделі, слугував диклофенак-натрію (8мг/кг) (А.С. Захаревский, 1969; Л.Н. Сернов, В.В. Гацура, 2000).

**Модель лихоманки** створювали на щурах шляхом підвищення температури тіла після внутрішньом'язового введення стерильного 1,5% молока (0,5мл/100,0)(О.В. Стефанов, 2001). «Молочна» лихоманка розвивається поступово, набуваючи максимального значення через 2-3 години після введення молока і зберігаючись на протязі доби. Тому температуру тіла вимірювали в динаміці через кожну годину на протязі 4х годин і через 24 години після початку досліду. Вимірювання температури тіла проводили за допомогою медичного електронного термометру, який значно прискорює процес.

Вибір перпаратів порівняння визначається перш за все характером вивчаємої фармакологічної дії, її механізмом, відповідністю експериментальній моделі та відтворенням ефекту у будь-яких умовах, включаючи й дитячий вік. Референс-препарати дозували на підставі чутливості різних видів тварин до ліків і застосовували їх адекватно всім умовам досліду.

Вивчення кожного з видів специфічної фармакологічної дії складає окрему серію дослідів, яка в свою чергу містить 4 групи тварин: інтактний контроль, що одержує розчинник (I); модель патології (II); дослідна група (III, сироп або порошок амкесолу на фоні патології); група порівняння (IV, референс-препарат на фоні патології). Все це відтворюється на тваринах різного віку (1-, 2-, 3-місячних).

Таким чином виконана робота складається із 30 серій дослідів і 120 груп тварин, кожна з яких має 6 голів. Всього в роботі використано 720 тварин (575 щурів і 145 мурчаків).

Амкесол застосовувався в двох лікарських формах: сиропу (С-АКС) і порошку (П-АКС). Сироп амкесолу – жовто-коричнева прозора рідина із приємним запахом настою з трав; порошок амкесолу у вигляді насипної маси для таблеток загальною вагою 0,14 для однієї таблетки, не розчинюється у

воді, без запаху, біло-сірого кольору. Препарати вводилися у шлунок за допомогою металевого зонду в ізотерапевтичних для людини дозах, які розраховувались, виходячи із чутливості тварин різного виду (Ю.С. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев, 1979). На цій підставі доза сиропу амкесолу складає 0,9 мл/кг, а доза порошку амкесолу – 8 мг/кг. Кратність введень залежить від умов моделювання і складає від 1 до 3-7 разів (див. вище). Дози препаратів порівняння визначалися за даними літератури і застосовувалися відповідно за умов дослідів.

Достовірність одержаних даних оцінювали за допомогою сучасних статистичних методів (С. Гланц, 1998), порівнюючи дослідні дані з вихідними або з інтактним контролем, чи з патологією. Крім того, статистично оброблялись дані між серіями з сиропом і порошком, а також між різними віковими групами. Це дало змогу провести порівняльний аналіз одержаних даних в залежності від віку тварин та від застосованої лікарської форми.

## **Резюме**

Виходячи із відомої фармакодинаміки компонентів, методичні принципи доклінічного вивчення комбінованих засобів для лікування бронхо-легеневої патології у дітей полягають в:

- дослідженні специфічної фармакологічної дії препарату відповідно патогенетичним ознакам бронхо-легеневих захворювань;
- проведенні експерименту на різних вікових групах тварин, що відповідають ранньому віку людини;
- виконанні дослідів на різних видах лабораторних тварин, чутливих до відтворюваної патології;
- вивченні кожної з визначених специфічних активностей препарату на інформативній експериментальній моделі, адекватній легеневій патології людини, в тому числі й для дітей;

- виборі препаратів порівняння відповідно вивчаємому ефектові серед найбільш поширених в педіатрії лікарських засобів, як еталонів до вивчаємої дії;

- використанні комбінованого препарату, що досліджується, в можливих дитячих лікарських формах, що широко застосовуються у дітей раннього віку.

## **Резюме**

### **Материалы и методы исследования амкесола в детских лекарственных формах на доклиническом этапе**

Исходя из известной фармакодинамики компонентов, методические принципы доклинического изучения комбинированных средств для лечения бронхо-легочной патологии у детей состоят в:

- исследовании специфического фармакологического действия препарата соответственно патогенетическим признакам бронхо-легочных заболеваний;
- проведении эксперимента на разных возрастных группах животных, что соответствует раннему возрасту человека;
- выполнении опытов на разных видах лабораторных животных, чувствительных к воспроизводимой патологии;
- изучении каждой из определенных специфических активностей препарата на информативной экспериментальной модели, адекватной легочной патологии человека, в том числе и для детей;
- выборе препаратов сравнения соответственно изучаемому эффекту среди наиболее распространенных в педиатрии лекарственных средств, как эталонов изучаемого действия;
- использовании комбинированного препарата, который исследуется, в возможных детских лекарственных формах, широко применяемых у детей раннего возраста.

## Розділ 5. Протикашльова активність амкесолу

Запальні процеси дихальної системи як при гострих, так і при хронічних захворюваннях супроводжуються низкою клінічних симптомів, серед яких обов'язковими являються порушення продукції мокротиння, його бронхіального транспорту та виникнення кашлю.

Кашель є специфічним симптомом захворювань органів дихання. Він являє собою рефлекторний акт, що виникає в результаті подразнення слизової оболонки дихальних шляхів у вигляді своєрідного форсованого «вибухового» видиху. Найбільш типовими рефлексогенними зонами кашльового рефлексу є гортань, трахея, бронхи, легені і плевра. Тому найбільш часто кашель виникає як захисний механізм при потраплянні різних хімічних і фізичних сторонніх частинок у верхні дихальні шляхи, при очищенні від надлишкового секрету, що утворюється при запаленні в бронхах. Серед причин, що викликають кашель, основною є запалення та інфільтрація слизової оболонки дихальних шляхів при респіраторних захворюваннях, бронхо-пневмоніях та бронхіальній астмі, особливо при так званому «кашльовому варіанті», коли кашель виявляється домінуючим або навіть єдиним симптомом бронхіальної обструкції. В цих умовах відбуваються зміни в процесі утворення слизу, його фізико-хімічних властивостей, адгезії. Змінюється мукоцільарний кліренс, відбувається погіршення виділення слизу, його надмірне накопичення у дихальних шляхах з наступним утворенням мокротиння. Фізіологічний захист переходить у патологічну фазу, бо мокротиння – це патологічний секрет дихальних шляхів, являє собою структурований гель із тканинних білків (глікопротеїнів) і муцину (слизові клітини), з'єднаних між собою дисульфідними, кальцієвими, водневими й електростатичними зв'язками, що утворюють у гелі так звану матричну сітку і обумовлюють в'язкість мокротиння, де нерозчинний гель переважає над розчинним золем. Зміна в'язкоеластичних властивостей бронхіального секрету супроводжується істотними якісними порушеннями його складу у



вигляді зниження основних компонентів місцевого імунітету, що не тільки впливає на дренажну функцію бронхів, порушуючи мукоцільарний бар'єр, але й послаблює комплекс захисту органів дихання (Н.А. Геппе, М.М. Снегоцька, 2007).

Кашльовий рефлекс, виконуючи захисну функцію, в умовах патологічного мукоцільарного кліренсу нерідко супроводжується порушенням легеневої вентиляції, що несприятливо відбивається на самопочутті дітей, особливо при більш-менш стійких бронхоспастичних реакціях (В.К. Таточенко, 2000).

У розвитку хронічного обструктивного запалення легень кашель стає хронічним і попереджає задишку. Такий кашель може виникати час від часу, потім турбує щоденно, частіше вдень, може бути непродуктивним, з невеликою кількістю слизового мокротиння (М.П. Скакун, О.В. Олійник, 2005).

Кашель як додатковий механізм санації дихальних шляхів теж стає патологічним симптомом, і поступово сполучається із задишкою, яка виникає спочатку при фізичних навантаженнях, а в подальшому – в спокої та значно обмежує трудову діяльність і навіть життєдіяльність хворого. Задишка за рядом ознак відповідає хронічному обструктивному стану (Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшина, 2004), тому кашель в залежності від його характеру й частоти потребує фармакологічної корекції (Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, 1999). При цьому для забезпечення нормальної прохідності бронхів дуже важливо правильно сполучати бронхолітичну, протикашльову й відхаркувальну терапію. Це доведено використанням таких монопрепаратів як бромгексин, амброксол та результатами сучасної комплексної терапії, яка за рекомендаціями формулярної системи України (2009) обов'язково включає засоби, що впливають на виникнення кашлю, утворення мокротиння та запобігають бронхоспазмові. Тому, враховуючи фармакологічні властивості компонентів, що входять до складу амкесолу, ми вважали доцільним серед його специфічних ефектів вивчити протикашльову дію.

Використана експериментальна модель кашлю призводить у мурчаків до виникнення кашльових поштовхів у кількості  $23 \pm 2,3$  в дослідах з 1-місячними тваринами,  $26,8 \pm 1,87$  – з 2-місячними тваринами і  $29,5 \pm 2,4$  – з 3-місячними. Інтенсивність кашлю в середньому склала  $26,4 \pm 2,2$ , що відповідає 100% модельної патології, не впливає на загальний стан тварин за динамікою ваги та даними зовнішнього спостереження.

Під впливом сиропу амкесолу кількість кашльових поштовхів зменшується до 55,7% ( $12,8 \pm 0,9$ ) у одномісячних мурчаків, до 62,7% ( $16,8 \pm 1,02$ ) у 2-місячних та до 39% ( $11,5 \pm 0,9$ ) – у 3-місячних. (рис. 5.8). В середньому за цих умов дослід кашель зменшився на 52,5% ( $P < 0,05$ ), що суттєво поступається ефектові кодтерпіну (25,7%). В дослідах з порошком амкесолу зменшення експериментального кашлю у досліджуваних вікових групах тварин дорівнює відповідно 46,1% ( $10,6 \pm 0,5$ ), 44,8% ( $12 \pm 0,9$ ) та 49,5% ( $14,6 \pm 1,4$ ) (рис. 5.9), що в середньому складає 46,8% і теж поступається ефектові кодтерпіну. На підставі цих даних протикашльова активність амкесолу в дослідах з сиропом у мурчаків 1-3-місячного віку складає відповідно 44,3-37,3-61%, а в дослідах з порошком за такими ж умовами дослідів: 53,9-55,2-50,5%. Із таблиці 5.5 видно, що в середньому протикашльова дія амкесолу при застосуванні його у вигляді сиропу досягає 47,5%, у вигляді порошку – 53,2%. В обох постановках дослідів ефект амкесолу статистично достовірно поступається дії кодтерпіну (74,3%).

Таблиця 5.5. Протикашльова активність амкесолу в % (за середніми даними)

Умови досліджу	Кількість кашльових поштовхів		Протикашльовий ефект
	Абсолютна	в %	
Контроль (патологія)	26,4±2,2	100	-
С-АКС	13,7±0,9*	52,5*	47,5
П-АКС	12,4±0,9*	46,8*	53,2
КТП	6,7±0,28 <sup>*,**,***</sup>	25,7 <sup>*,**,***</sup>	74,3 <sup>*,**,***</sup>

Примітка: \* -  $P < 0,05$  щодо контролю (патологія)

\*\* -  $P < 0,05$  щодо дослідів з С-АКС

\*\*\* -  $P < 0,05$  щодо дослідів з П-АКС

Встановлений протикашльовий ефект амкесолу відіграє важливу патогенетичну роль при бронхо-легеневій патології, оскільки сильний та тривалий кашель, що виникає на підставі патологічного порушення мукоцільарної функції запалених бронхів і легень, не захищає, а навпаки, потенціює патологічні зміни в дихальній системі, доповнюючи їх загальними ознаками гіпоксії і порушення гемодинаміки, особливо в малому крузі кровообігу.

Порівняння протикашльової активності амкесолу за віком тварин показало відсутність такої залежності в дослідях з порошком амкесолу і неоднозначне коливання її в дослідях з сиропом амкесолу. Стабільність результатів з порошком можливо пояснити тим, що його застосовували у вигляді крохмальної зависі, яка забезпечує більш повільне й рівномірне всмоктування речовин. Роль слизового носія відбилася і на ступені протикашльової дії, яка у порошку амкесолу дещо більша, ніж у сиропу ( $P > 0,05$ ), вочевидь, за рахунок захисту обволікаючої дії слизу на кашльові рецептори. Вплив сиропу амкесолу у тварин різного віку коливається неоднозначно, зменшуючись у 2-місячних і підвищуючись у 3-місячних порівняно з 1-місячними, що теж не відповідає характеру відомої залежності дії лікарських засобів від віку.

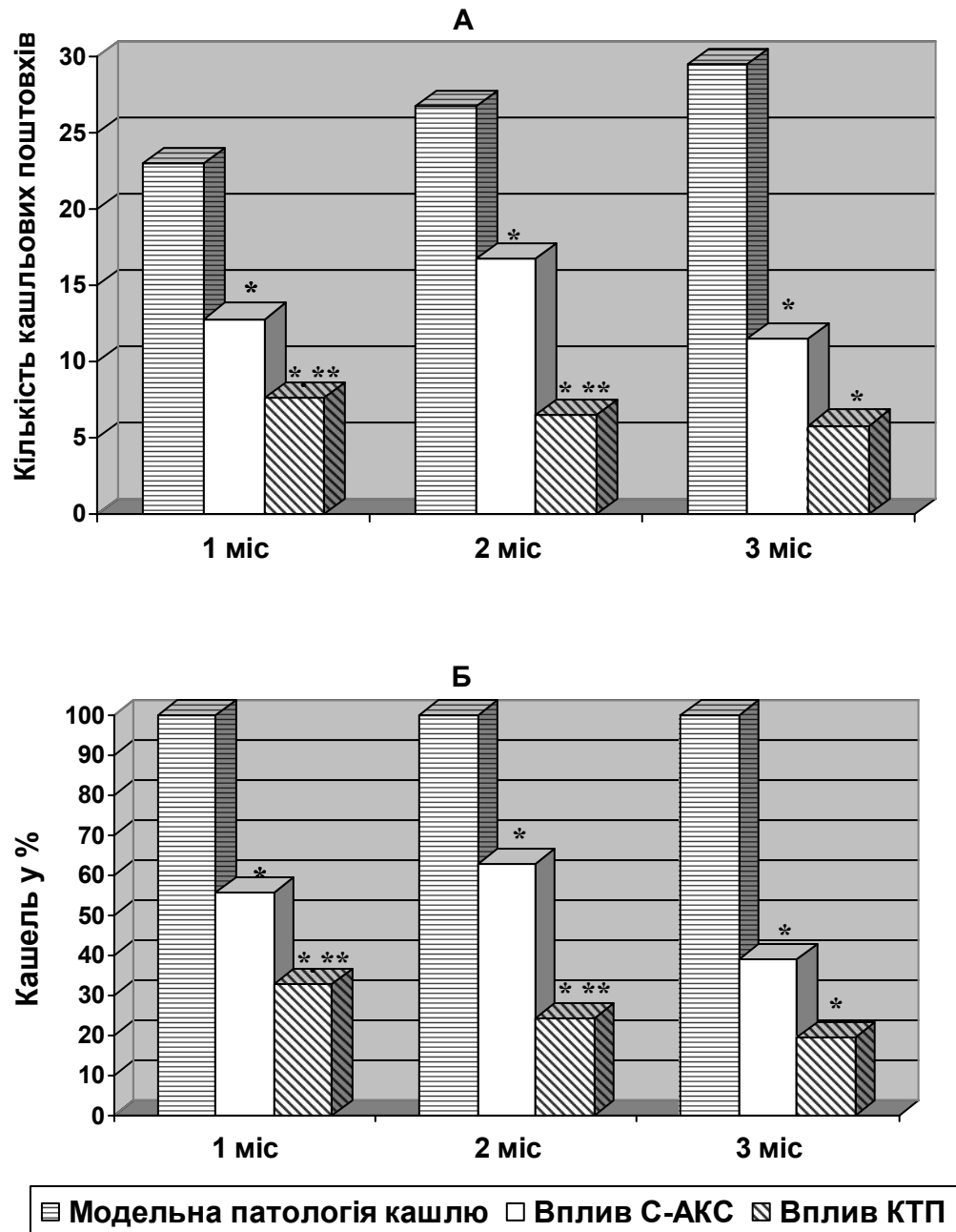


Рис. 5.8 Вплив сиропу амкесолу на кількість кашльових поштовхів (А) та їх виразливість у % (Б) у мурчаків різного віку на моделі рефлекторного кашлю.

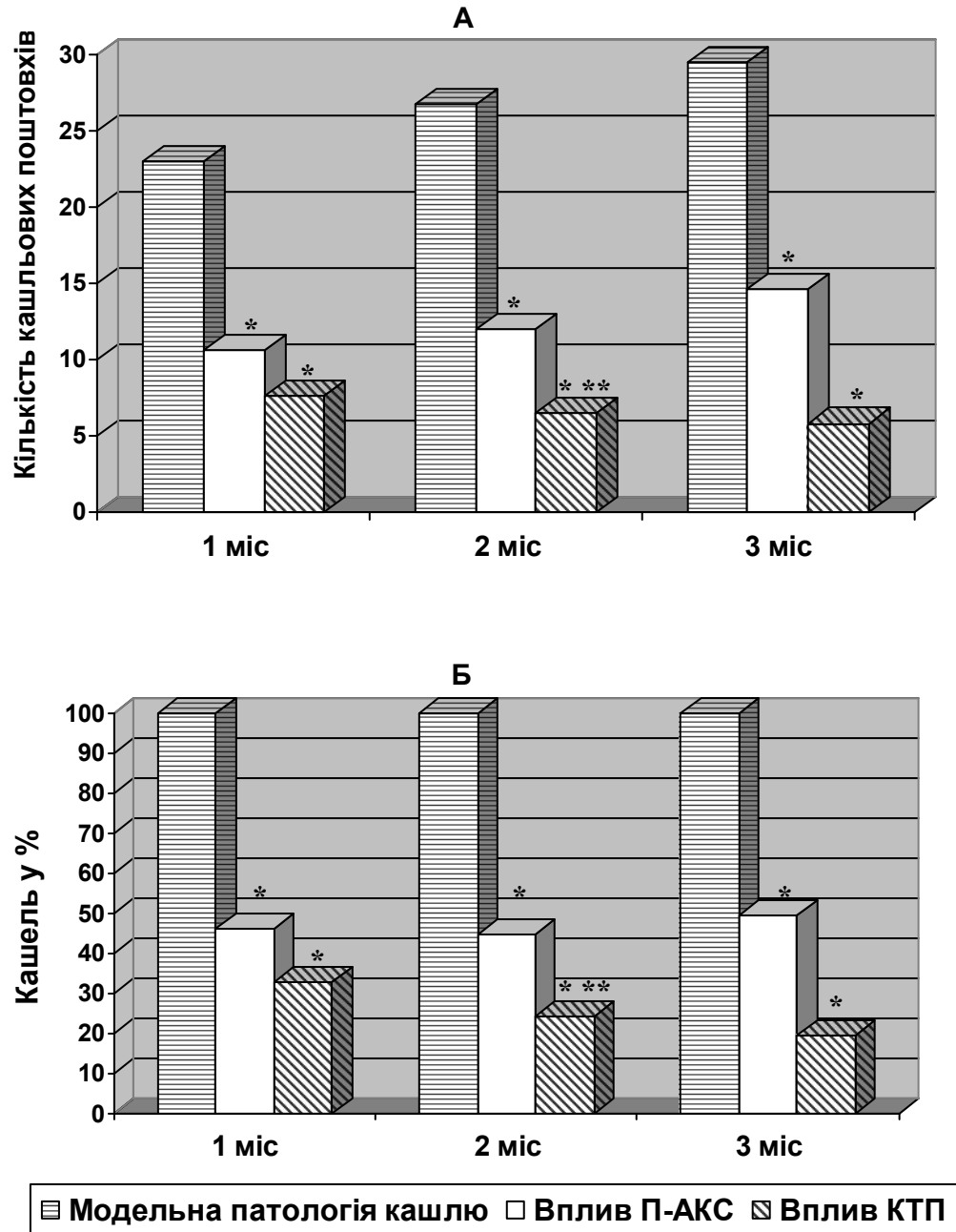


Рис. 5.9 Вплив порошку амкесолу на кількість кашльових поштовхів (А) та їх виразливість у % (Б) у мурчаків різного віку на моделі рефлекторного кашлю.

Враховуючи відсутність статистично достовірної різниці у вивчених ефектах сиропу й порошку амкесолу, а також відмічену особливість їх дії у тварин різного віку, можна вважати, що вікова залежність протикашльової дії амкесолу в обох лікарських формах в межах 1-3 місяців віку у мурчаків практично не виявляється. Це суттєво доповнює рекомендації про умови застосування амкесолу в клінічній педіатрії.

## **Резюме**

На моделі рефлекторного кашлю, що виникає у зв'язку з подразненням кашльових рецепторів 17% розчином лимонної кислоти, амкесол чинить протикашльову дію, яка проявляється зменшенням кількості та відсотку кашльових поштовхів, значно поступаючись препарату порівняння кодтерпіну. Будучи пов'язаний з амброксолом, що входить до його складу, цей вплив може сполучатися з відхаркувальним та сурфактантними ефектами, властивими цьому компоненту. Це збільшить терапевтичну роль амкесолу в лікуванні бронхо-легеневої патології у дітей.

Технічні умови виконаних дослідів та відсутність статистично достовірної розбіжності в результатах дослідів з сиропом та порошком амкесолу у тварин різного віку обґрунтовують висновок про відсутність залежності його протикашльової дії від лікарської форми в межах раннього віку лабораторних тварин.

## **Резюме**

### **Противокашлевая активность амкесола**

На модели рефлекторного кашля, который возникает в связи с раздражением кашлевых рецепторов 17% раствором лимонной кислоты, амкесол проявляет протикашлевое действие, которое проявляется уменьшением количества и процента кашлевых толчков, значительно уступая препарату сравнения кодтерпину. Обусловленное амброксолом, который входит в его состав, это влияние может сочетаться с отхаркивающим и сурфактантным эффектами, свойственными этому компоненту. Это усилит терапевтическую роль амкесола в лечении бронхолегочной патологии у детей.

Технические условия выполненных опытов и отсутствие статистически достоверной разницы в результатах исследований с сиропом и порошком амкесола у животных разного возраста обосновывают вывод об отсутствии зависимости его противокашлевого действия от лекарственной формы в пределах раннего возраста лабораторных животных.

## Розділ 6. Бронхолітична активність амкесола

Бронхоспазм – патологічна основа виникнення нападу бронхіальної астми та астматичного статусу. Епідеміологічні дослідження останніх років дозволяють вважати, що всі прояви запальної патології дихальної системи, особливо обструктивні форми, є маніфестацією бронхіальної астми (А.Г. Чучалин, 1998; Л.В. Юдина, Ю.В. Рачко, 2009), яка стала серйозною медичною та соціальною проблемою педіатрії. За розповсюдженістю, тяжкістю плин, складністю діагностики, терапії та реабілітації, соціальним і економічним наслідкам бронхіальна астма займає перше місце серед "захворювань віку". Це пов'язано з неухильним зростом захворюваності та смертності (1%), раннім початком захворювання й складністю діагностики, яка найчастіше стає пізньою (В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец, 2007). Сумарна поширеність всіх обструктивних захворювань на теперішній час складає 12,2 на 1000 дітей (Д.В. Сергиєнко, 2009). В Україні, за даними офіційної статистики, поширеність бронхіальної астми за останнє десятиріччя збільшилася в 1,6 рази, а частота бронхообструктивного синдрому підвищилася з 9,7% до 16,1%. Обструктивні стани на тлі респіраторної вірусної інфекції реєструються у 10-30% немовлят і становляться потенціальним фактором, що сприяє розвитку астми: у дітей раннього віку бронхіальна астма є варіантом бронхообструктивного синдрому в 30-50% випадків.

Спазм бронхів, утруднення дихання й кашель стають в умовах легеневого запалення підставою до гострого нападу, який знесилює хворих і відбиває високу тяжкість бронхо-легеневого захворювання. Провокуючими факторами при цьому являються гіперчутливість бронхів та сенсibiliзація організму, які постійно супроводжують інфекційні (вірусні) та неінфекційні (запальні та алергічні) захворювання легень та бронхів (Л.М. Огородова, Н.Т. Афанасьєв, 2001). Спазм бронхів утруднює їх прохідність та зовнішнє дихання, у зв'язку з чим виникає киснева недостатність, тканинна гіпоксія і



порушення діяльності всіх систем і органів. Небезпечним стає функціональна недостатність центральної нервової та серцево-судинної систем, що при тривалому нападі може призвести до несприятливих наслідків. Але навіть тоді, коли термін нападу невеликий, порушення зовнішнього дихання відбивається на загальному стані організму, залишаючи слід у вигляді різноманітних дисфункцій. Найбільш небезпечним є розвиток дихальної недостатності, яка супроводжується із-за неефективності дихання збільшенням остатнього повітря в альвеолах, якому не відповідає загальний об'єм легень, недостатністю зовнішнього дихання, порушенням гемодинаміки, тканинною гіпоксією, гіперкапнією та емфіземою. Виникають об'єктивні ознаки (ціаноз, тахіпноє), що на тлі катарального та інтоксикаційного синдрому супроводжується різким погіршенням загального стану. Роль бронхоспазму підвищується при рецидивуючому плинні бронхообструктивного синдрому та зростаючій гіперактивності бронхів до будь-яких ірритантних факторів (О.И. Ласица, Т.С. Ласица. 2001).

Одним з основних напрямків терапії бронхоспазмів при респіраторних захворюваннях є призначення бронхолітичних засобів (наказ МОЗ України № 767, 2005). В цій якості у дітей різного віку застосовують агоністи бета<sub>2</sub>-адренорецепторів (сальбутамол, тербуталін, фенотерол), блокатори М<sub>3</sub>-холінорецепторів (іпратропію бромід або атровент) та теофіліни короткої дії (еуфілін) (М.Ф. Пчелинцев, 2008). Всі вони діють швидко, особливо при інгаляційному введенні через спенсер або аерочамбер та через небулайзер, але мають свої недоліки. Бета<sub>2</sub>-адреноблокатори мало ефективні в ранньому віці із-за повільного формування адренорецепторів, крім того при тривалому безконтрольному застосуванні до них виникає звикання. Кількість та чутливість М-холінорецепторів висока з перших місяців життя, тому ефективність атровента у дітей раннього віку вища, але й переносимість його у них дещо худша, ніж сальбутамолу. Еуфілін має велику кулькусть побічних ефектів, які легко виникають із-за невеликої терапевтичної широти (15-20 мг/л). Небажані ефекти еуфіліну стосуються травлення (нудота, блювота,

діарея), серцево-судинної системи (аритмії), ЦНС (безсоння, тремор, збудження, судоми) та метаболічних порушень, у зв'язку з чим в теперішній час його відносять до препаратів другої черги і рекомендують тільки при моніторингу його сироваткової концентрації. Це особливо необхідно при сполученні його призначення з антибіотиками – макролідами та фторхінолонами, які затримують кліренс еуфіліну.

Виходячи з цих спостережень, перевагу віддають комбінованим препаратам, в яких поєднуються бронхолітичні ефекти бета<sub>2</sub>-агоністів та М-холіноблокаторів (беродуал), бета<sub>2</sub>-агоністів й глюкокортикоїда (симбікорт), бронхолітика з відхаркувальним засобом (аскоріл експекторант), протигістамінного з різними бета<sub>2</sub>-адреноміметиками (дитек та інтал-плюс) та більш складні комбінації, що включають засоби, тропні до більшого числа патогенетичних ланок бронхо-легеневих захворювань (біастен)(А.А.Баранов и др., 2007; J.P. Karpel et al., 1994; D.E. O'Donnell et al., 2004; J.A. VanNord et al., 2005).

Участь різного типу регуляції тонуусу гладеньких м'язів бронхів за рахунок різних медіаторів (КА, АЦХ) (S. Heindl et al., 2001; I.S. On et al., 2001) або переважаючих ензимів гуморального чи міотропного впливу (С. Tabak et al., 2001) на їх скорочення залежить від віку дітей (у новонароджених холінорецепторів більше за адренорецепторів), від причин, що обумовлюють бронхоспазм (інфекція або алергія), від плинусу захворювання (гострий набряк, рецидивуючий бронхіт, хронічне запалення) та загального стану й реакції хворого на спазм (стресове збудження або психічна депресія). Найважливішою особливістю формування зворотної бронхіальної обструкції у дітей перших 3 років життя є перевага запального набряку та гіперсекреції в'язкого слизу над бронхоспастичним компонентом обструкції (R. Castro et al., 2000).

Холінергічна регуляція просвіту бронхів відбувається у вигляді безпосереднього впливу на М-холінорецептори гладеньких м'язів органів дихання. Активація холінергічних нервових волокон підвищує продукцію

АЦХ та збільшує кількість гуанілатциклази, яка сприяє надходженню іонів кальцію до гладеньком'язової клітини, тим самим стимулюючи бронхоконстрикцію. На цій підставі моделюється бронхоспазм прозерином, який, являючись антихолінестеразним засобом, збільшує кількість негідролізованого АЦХ в холінергічному синапсі й, стимулюючи ним М-холінорецептори у виконавчих органах, а саме – у гладеньких м'язах бронхів, підвищуючи активність гуанілатциклази, в присутності іонів кальцію створює умови взаємодії між скорочувальними білками (актином та міозином), що й обумовлює підвищення тону, а то й спазм бронхіальних м'язів (рис. 6.10). Підвищення холінергічної регуляції обумовлює більшу терапевтичну активність холіноблокаторів.

Стимуляція бета<sub>2</sub>-адренорецепторів КА сполучається з підвищенням концентрації цАМФ і ПГЕ<sub>2</sub>, зменшуючи силу бронхоспазму. Цей ефект часто залежить від генетично обумовленої активності аденілатциклази та ступеню функціональної зрілості бета<sub>2</sub>-адренорецепторів у дітей, що збільшується з їх зрістом. Тому бета<sub>2</sub>-адреноміметики не завжди відтворюють лікувальний ефект, особливо у дітей раннього віку.

Активність названих вище ферментів, що функціонують в клітинах виконавчих органів, в тому числі й в гладеньких м'язах бронхів, може бути об'єктом терапевтичної дії таких препаратів як метилксантини (теофілін, теобромін, еуфілін), інгібітори фосфодіестерази (папаверин, дибазол, дротаверин), блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ніфедипін, амлодипін), донатори NO (нітропрурид натрію, молсидомін). Тобто, незалежно від переважаючих регуляторних впливів, що призводять до бронхоспазму, можна завдяки так званих міотропних бронхо-(спазмо)літиків досягти розширення бронхів та надати терапевтичну допомогу (Г.Б. Федосеев, С.С. Жихарев, 1989).

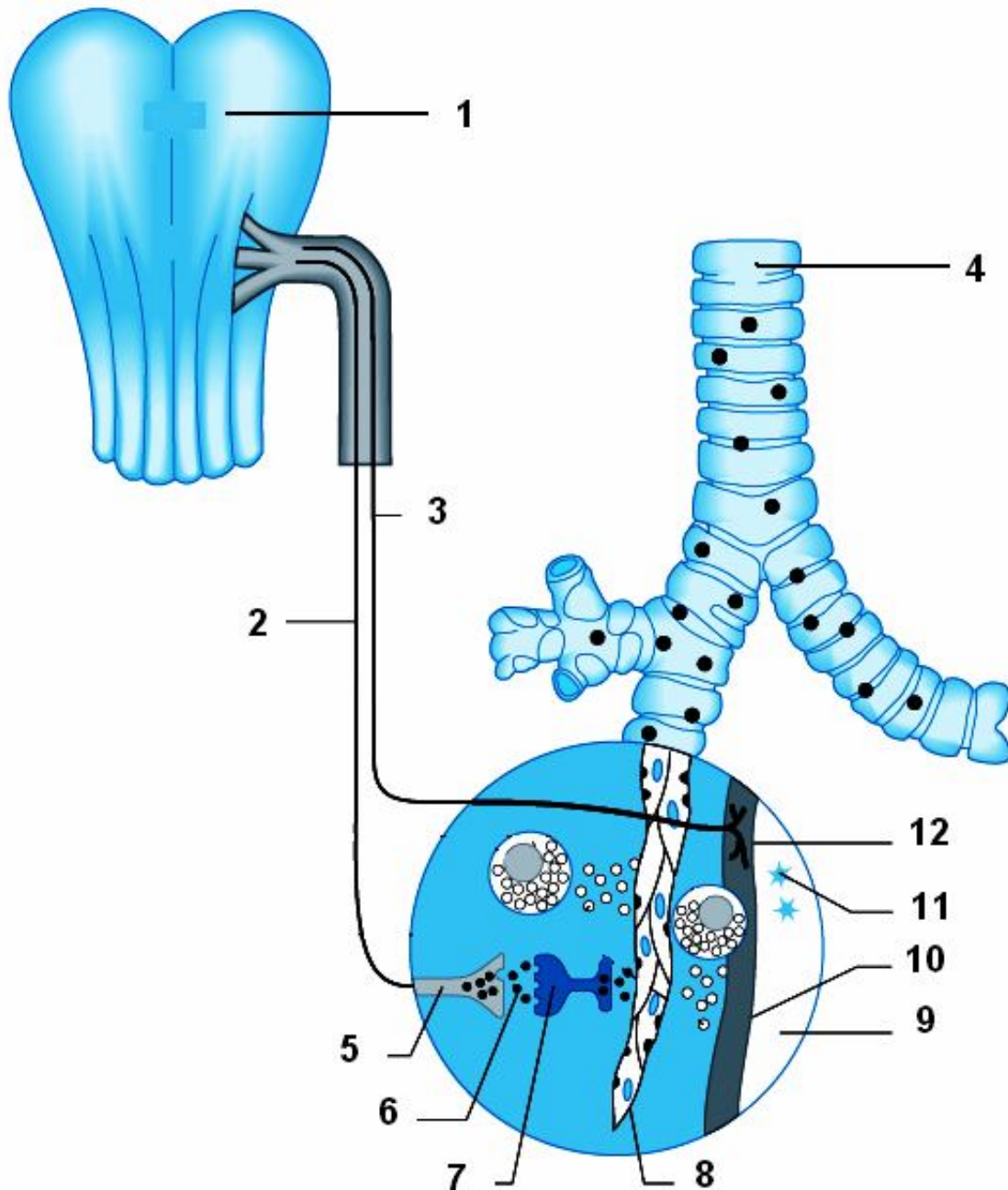


Рис. 6.10. Холінергічний механізм бронхоспазму (за Katzung B.G. et al., 2009)  
 (1-ЦНС; 2-еферентний нерв; 3-аферентний нерв; 4-дихальні шляхи; 5-прегангліонарне волокно; 6-медіатор (АЦХ); 7-постгангліонарне волокно; 8-клітини гладеньких м'язів; 9-просвіт бронхів; 10-слизова оболонки; 11-інгаляційний подразнювач; 12-чутливий рецептор)

Нарешті, окрім класичної інервації зовнішнього дихання існує гуморальна регуляція за участю "АПУД"-системи, нейротрансмітерами якої являються нейропептиди. Провідною ланкою її є гіпоталамус. Який регулює дистантні гуморально-ендокринні ефекти нейросекреторних клітин цієї

системи. Різні нейропептиди по різному впливають на тонус бронхів, що також пов'язано з умовами захворювання.

Враховуючи проведення дослідів на тваринах раннього віку, в якості похідного фону ми застосували прозериновий бронхоспазм. До його моделювання в експерименті на щурах було встановлено, що в нормі частота дихальних рухів практично не залежить від віку (табл. 6.6) і дорівнює в середньому  $41,6 \pm 1,26$  дих/40с. На реопульмограмі дихальна хвиля виглядає рівномірною хвилястою лінією, яка співвідноситься з ЕКГ як 1:4 (рис.6.11).

Таблиця 6.6. Показники зовнішнього дихання у щурів різного віку

Вік, місяць	Маса тіла, гр.	Кількість дихальних рухів за 40с.	Співвідношення з ЕКГ
1	$39,0 \pm 1,82$	$40,8 \pm 1,34$	1:4
2	$78,3 \pm 7,27^*$	$44,0 \pm 1,15$	1:4
3	$111,7 \pm 6,23^{*,**}$	$40,0 \pm 1,29$	1:4
В середньому		$41,6 \pm 1,26$	

Примітка: \* -  $P < 0,05$  щодо маси 1-місячних щурів

\*\* -  $P < 0,05$  щодо маси 2-місячних щурів

Відтворення прозеринового бронхоспазму призводить до різкого зменшення кількості дихальних рухів без вікової залежності (в середньому  $0,83 \pm 0,08$  за 40с.), які характеризуються аритмічністю з ЕКГ (рис. 6.12), порушенням рівноваги між вдихом та видихом, шумним і тривалим видихом та виникненням спазмів у кількості в середньому  $36,4 \pm 0,95$  за той же термін спостереження (табл. 6.7). Тобто, зовнішнє дихання за умов моделювання бронхоспазму послаблюється в середньому на 98% без вираженої вікової залежності.

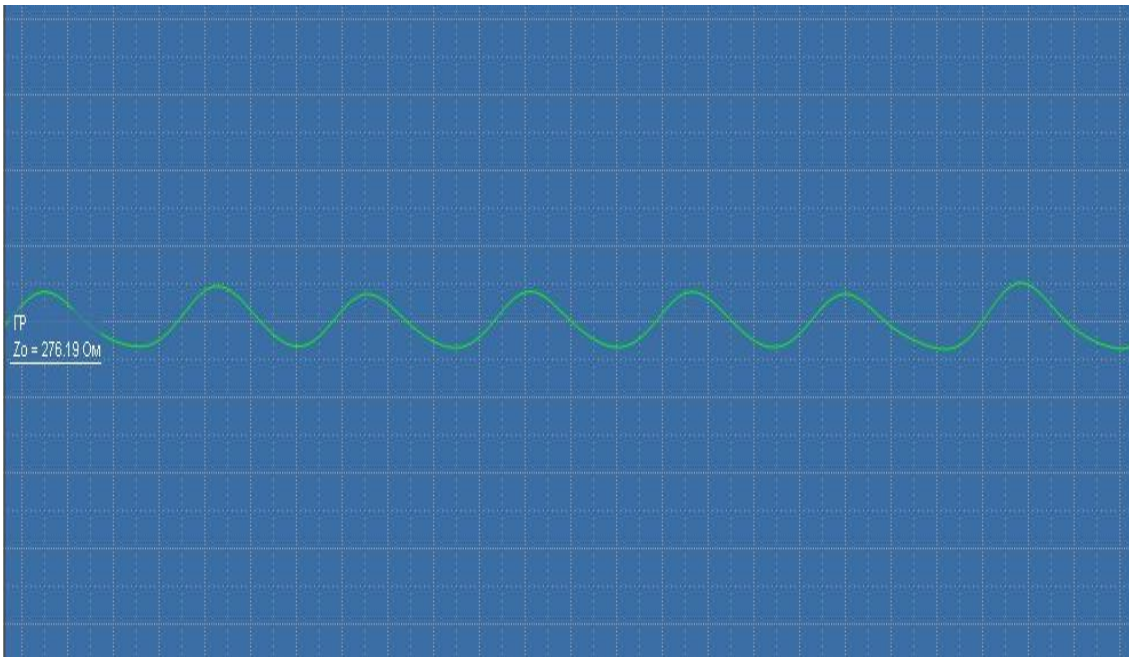


Рисунок 6.11. Дихальна хвиля на реопульмонограмі у щурів, вихідні дані.

Таблиця 6.7. Вплив прозерину на показники зовнішнього дихання у щурів різного віку.

Вік, місяць	Маса тіла, гр.	Кількість дихальних рухів	Кількість спазмів
1	38,8±1,34	0,5±0,07	36,2±1,06
2	70,5±4,89*	0,8±0,07	35,8±0,89
3	110,8±6,7*,**	1,2±1,0	37,2±0,89
В середньому		0,83±0,08	36,4±0,95

Примітка: див. табл. 6.6.

Застосування амкесолу за цих умов покращує зовнішнє дихання (рис. 6.13), яке стає частішим, ритмічним по відношенню до ЕКГ і більш спокійним, вирівнюється співвідношення вдоху та видоху; та зменшує кількість бронхоспазмів. Вплив сиропу та порошку амкесолу на показники зовнішнього дихання у щурів різного віку з прозериновим спазмом представлено на рис. 6.14. За середніми даними збільшення кількості дихальних рухів в досліді з сиропом амкесолу складає 19,1±1,84 і 20,0±1,32 – з порошком амкесолу; це статистично більше, ніж в умовах дії прозерину

( $P < 0,05$ ), але не відновлює вихідний фон, від якого також статистично достовірно відрізняється ( $P < 0,05$ ). Зменшення кількості бронхоспазмів в цих дослідах дозволяє розрахувати бронхолітичну активність амкесолу в %, яка дорівнює 54 та 53,5% відповідно застосованим лікарським формам (сироп, порошок).

Таким чином, доведена односпрямована дія амкесолу за умов модельної бронхоспастичної патології, що проявляється зменшенням бронхіальної напруги та покращенням зовнішнього дихання. Порівняльний аналіз дії препарату в залежності від лікарської форми та віку тварин показав відсутність статистично достовірної різниці щодо вивчених показників (табл. 6.8). Це дає підставу стверджувати, що новий комбінований препарат амкесол має стабільну виражену в межах 48,7-58% бронхолітичну дію та відновлює показники дихання до 43,9-51,3%, незалежно від віку тварин (1-3 місяців) та використаної лікарської форми, які найчастіше застосовуються у дітей.

Таблиця 6.8. Порівняльна активність сиропу і порошку амкесолу у щурів різного віку з прозериним бронхоспазмом

Вікові групи	С-АКС		П-АКС	
	Відновлення дихання в %	Бронхолітичний ефект в %	Відновлення дихання в %	Бронхолітичний ефект в %
1 міс.	48,2	51,8	46,1	53,9
2 міс.	43,9	56,1	47,0	58,0
3 міс.	45,8	54,2	51,3	48,7
в середньому	46,0	54,0	48,1	53,5



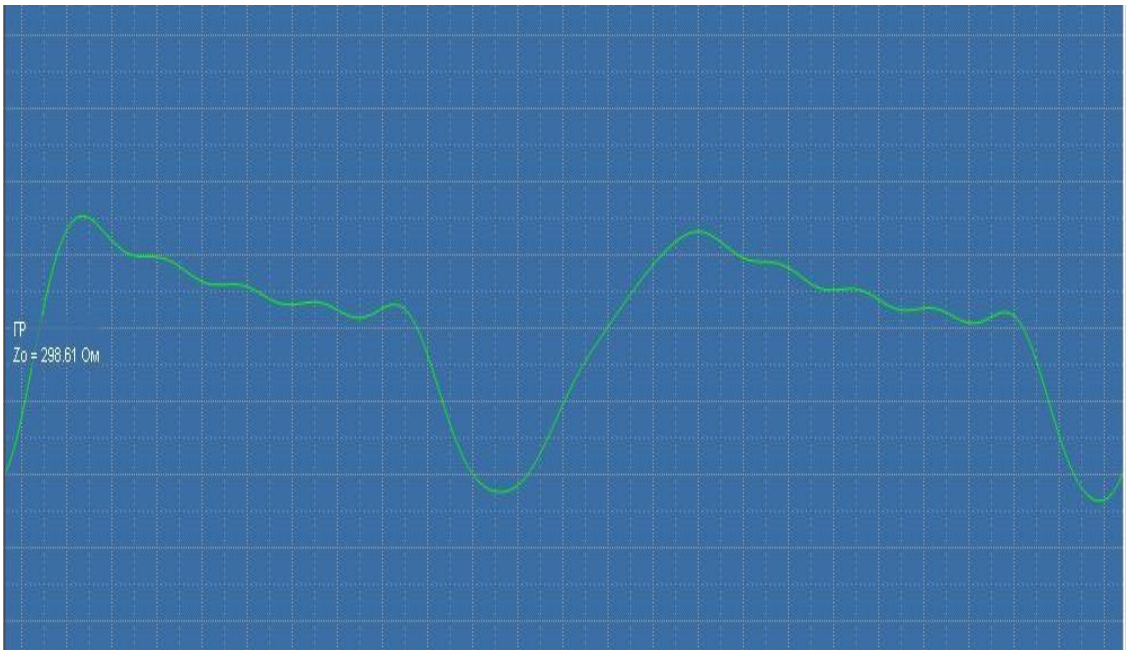


Рисунок 6.12 Бронхоспастична реакція на прозерин (0,1 мг/кг) у щурів.

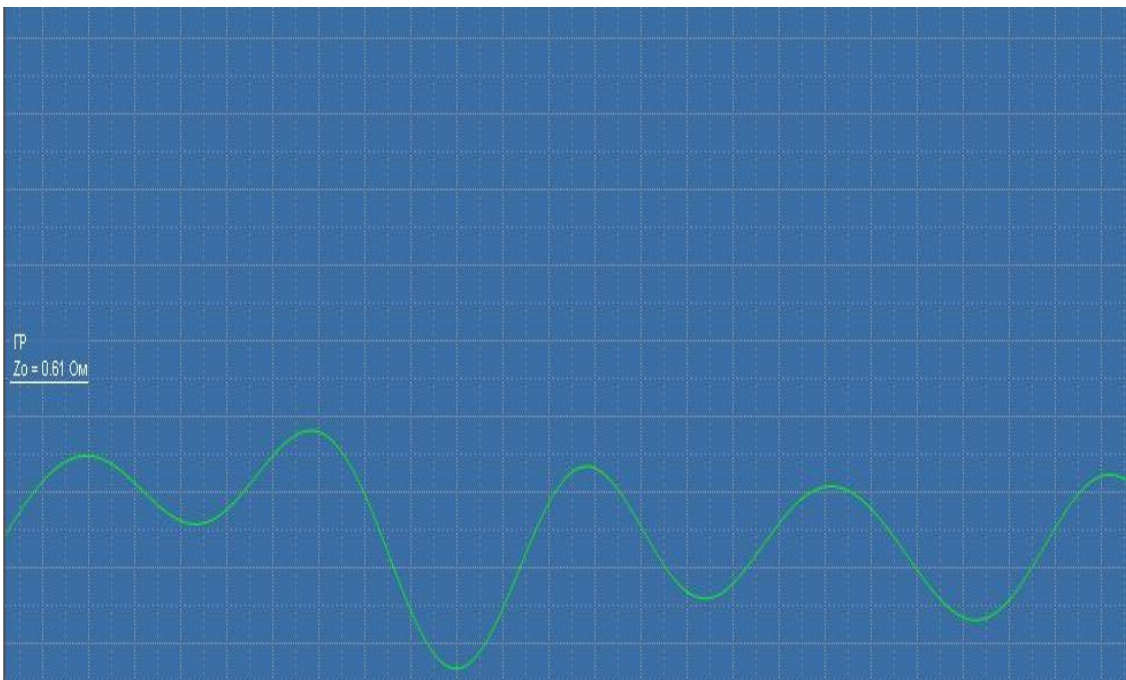
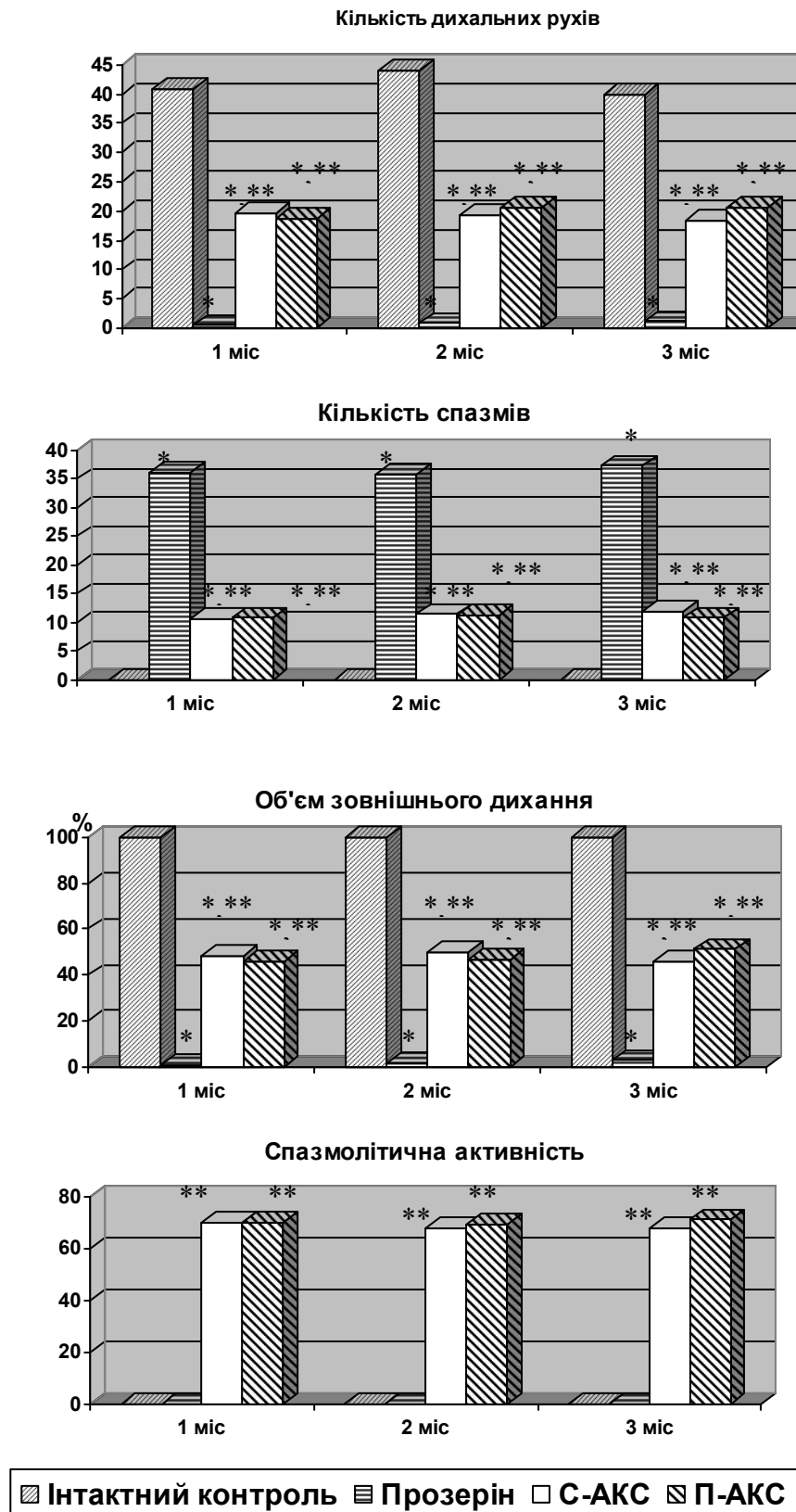


Рисунок 6.13 Вплив сиропу амкесолу на прозеринівий бронхоспазм у щурів





\* -  $P < 0,05$  щодо контролю; \*\* -  $P < 0,05$  щодо прозерину

Рис. 6.14 Вплив амкесолу в формі сиропу та порошку на показники зовнішнього дихання у щурів різного віку з прозеріновим спазмом

Виходячи із сучасних уявлень щодо механізмів бронхолітичної дії лікарських засобів та враховуючи холіноміметичну природу застосованої моделі (прозериновий спазм), можна вважати, що бронхолітичний ефект амкесолу, що спостерігається, реалізується більш за все на підставі опосередкованого впливу на тонус гладеньких м'язів бронхів. Про непрямий антагонізм амкесолу відносно ефекту прозерину свідчить часткове відновлення як дихання (до 50%) так і зменшення кількості спазмів (до 30%). Бронхолітичний ефект амкесола може реалізуватися за рахунок притаманних йому винайдених нами протикашльового, протиалергічного та протизапального ефектів, тим більше, що за даними літератури, запалення з набряком та клітинною інфільтрацією слизової оболонки бронхів, гіперсекреція в'язкого слизу, порушення мукоциліарного кліренсу та нападу кашлю є важливим фактором бронхіальної обструкції (О.И. Ласица, Т.С. Ласица. 2001).

Для доведення механізму бронхолітичної дії сиропу амкесолу в спеціальній серії дослідів з візуальним підрахуванням кількості прозеринових спазмів у щурів порівняно з дією фармакологічних аналізаторів було виявлено у амкесолу відсутність холінергічного, адренергічного, міотропного механізмів бронхолітичної дії (табл. 6.9). В той же час на тлі протизапального засобу (диклофенак-натрію) бронхолітичний ефект дорівнює дії амкесолу.

Таблиця 6.9. Порівняна бронхолітична дія сиропу амкесолу на виразливість прозеринового спазму з класичними фармакологічними регуляторами тонуусу бронхіальних м'язів.

Умови дослідів	Кількість бронхоспазмів
Прозерин	28±1,8
С-АКС	18,7±2,8
Атропін	0,9±0,7
Адреналін	1,6±1,1
Дибазол	3,7±1,4
Диклофенак-натрію	17,5±2,5

На підставі одержаних в цих дослідях результатів, треба вважати, що бронхолітична дія сиропу амкесолу реалізується за рахунок зменшення набряку та клітинної інфільтрації слизової оболонки бронхів, як наслідку його протиалергічної та протизапальної дії.

### Резюме

На моделі прозеринового бронхоспазму, що виникає у зв'язку із стимуляцією М-холінорецепторів бронхів, амкесол проявляє бронхолітичну дію у вигляді зменшення кількості спазмів бронхів, збільшення дихальних рухів, які стають ритмічними до ЕКГ та врівноважують вдих і видих підсиленням об'єму зовнішнього дихання. Бронхолітична активність амкесолу дорівнює в середньому 54,0 та 53,5% у дослідях з сиропом і порошком і практично не залежить від дослідованого віку тварин (1-3 місяці). В реалізації винайденної бронхолітичної дії амкесолу не приймає участь холінергічна, адренергічна та міотропна регуляції тонуусу бронхів. Можливо, що вона пов'язана із зменшенням набряку та клітинної інфільтрації слизової оболонки бронхів, тобто з протиалергічною та протизапальною дією амкесолу.

## **Резюме**

### **Бронхолитическая активность амкесола**

На модели прозеринового бронхоспазма, который возникает в связи со стимуляцией М-холинорецепторов бронхов, амкесол проявляет бронхолитическое действие в виде уменьшения количества спазмов бронхов, увеличения дыхательных движений, которые становятся ритмичными к ЕКГ и уравнивают вдох и выдох усилением объема внешнего дыхания. Бронхолитическая активность амкесола равняется в среднем 54,0 и 53,5% в исследованиях с сиропом и порошком и практически не зависит от исследуемого возраста животных (1-3 месяца). В реализации выявленного бронхолитического действия амкесола не принимает участие холинэргическая, адренергическая и миотропная регуляции тонуса бронхов. Возможно, что она связана с уменьшением отека и клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов, то есть с противоаллергическим и противовоспалительным действием амкесола.

## Розділ 7. Протиалергічна активність амкесолу.

На фоні сучасного послаблення імунологічного захисту організму, його сенсibilізації за рахунок екзо- та ендогенних факторів, в тому числі й тривалого лікування базовими препаратами, фармакотерапія бронхо-легеневої патології являє собою цілеспрямований процес щодо розвитку реакцій сенсibilізації. Підвищена чутливість бронхіального дерева може бути обумовлена алергічною схильністю та гіперреактивністю бронхів на різні іритативні фактори. Повторні гострі респіраторні захворювання, особливо пов'язані з вірусною інфекцією, можуть сприяти сенсibilізації організму і створювати передумови для розвитку генералізованих реакцій підвищеної чутливості з наступним формуванням рецидивуючих бронхітів, бронхіальної астми та інших бронхо-легеневих захворювань з обструктивним синдромом. Механізм його виникнення обумовлений наявністю стійких морфологічних змін, а також хронічного запалення, яке підтримується бактеріологічною флорою. Певне значення мають рефлекторні і алергічні механізми. Важливе місце в патогенезі розвитку і підтримки запалення і обструкції бронхів у дітей займають лейкотрієни, простагландини, медіатори запалення, порушення рецепторних механізмів, що характеризуються підвищенням активності альфа<sub>1,2</sub>-адренергічних та H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів (С.В. Лукьянов и др., 2001). Участь алергічного компонента в генезі обструктивного синдрому при рецидивуючих і хронічних бронхітах у дітей підтверджується наявністю обтяженого анамнезу і алергічних проявів, високим рівнем вмісту IgE і специфічних антитіл, гіперреактивністю бронхів, наявністю змін циклічних нуклеотидів, аналогічним таким у дітей з бронхіальною астмою (Е.В. Середа. 1999).

Хронічна патологія верхніх дихальних шляхів, часте виникнення гострих респіраторних інфекцій в свою чергу є джерелом постійної сенсibilізації організму. Під час його алергічної перебудови виникають функціональні розлади з боку багатьох органів й систем, і перш за все – з

боку дихальної системи (А.М. Дубровская, 2007), що пов'язано з багатою васкуляризацією легень та інтенсивним газообміном в них. Клінічним проявом алергізації організму при пневмонії у дітей раннього віку є схильність запалення легень до тривалого та рецидивуючого плинну. Найвища ступінь алергізації проявляється у вигляді астматичного компоненту та бронхіальної астми.

Морфологічною основою бронхіальної гіперчутливості при бронхіальній астмі є алергічне (неінфекційне) хронічне запалення дихальних шляхів, яке спостерігається на всіх етапах хвороби, незалежно від її тяжкості й перебігу (D.M. Walters et al., 2001).

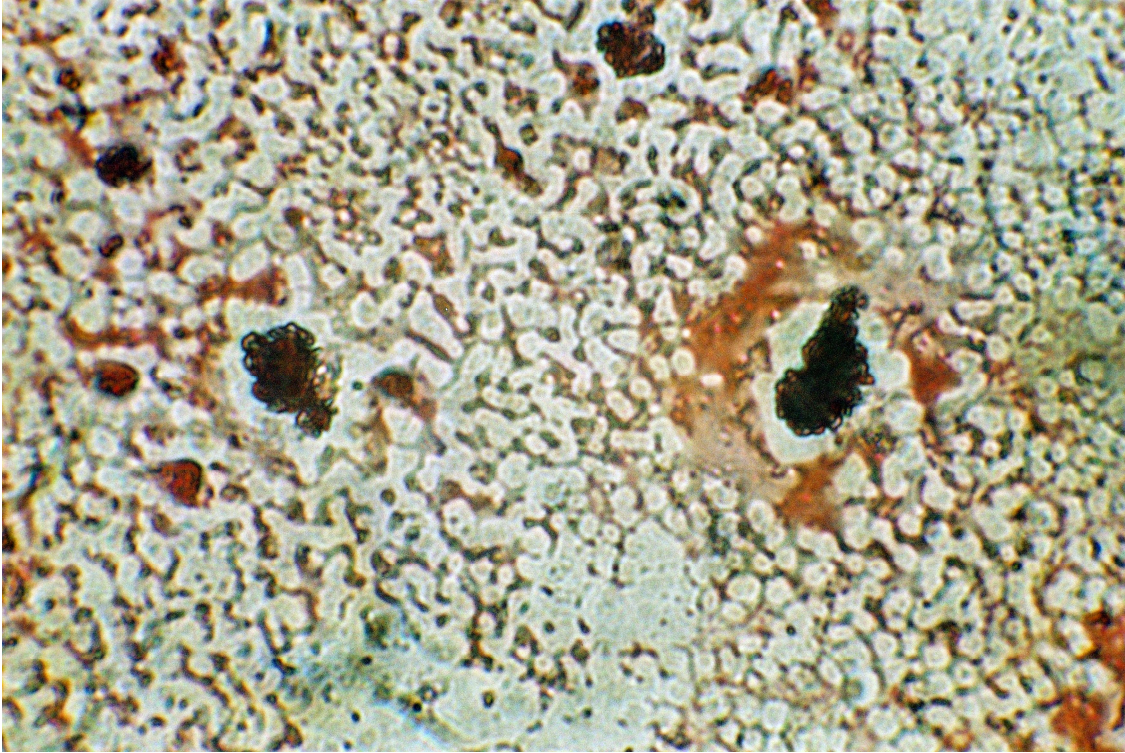
Таке наукове уявлення про алергічний компонент захворювання системи дихання, а саме – спазму бронхів, дозволило розробити і обґрунтувати застосування в сучасній комплексній терапії таких станів засобів, дія яких спрямована на зниження активності алергічного та інфекційно-запального процесу в бронхах у дітей з хронічними бронхо-легеневими захворюваннями. Тобто до складу комплексної терапії стали включати ще й антиалергічні засоби, які відновлюють імунний захист організму на загальному рівні і попереджають гіперчутливість бронхів - на органному. З цією метою ефективно застосовуються протигістамінні засоби, що стабілізують мембрани тучних клітин (кромалін натрію, кетотифен) або блокують гістамінові  $H_1$ -рецептори тканин (димедрол, діазолін, тавегіл, лоратадин)(Т.Н. Суховатых, Е.И. Присевок, 1996; А.С. Духанин и др., 2001). Протиалергічна терапія підвищила ефективність лікування бронхо-легеневих захворювань і в педіатричній практиці, де відповідно до їх клінічного перебігу такого типу засоби можуть застосовуватися з профілактичною метою (Е.В. Середа и др., 2001). Протигістамінні препарати стали включати до складу комбінованих засобів, таких як аколад, дитек, синупрет (Г.Б. Федосеев и др., 1995; О.И. Самонова, 1996; И.И. Балаболкин и др., 2000). Але за цих умов їх протиалергічна дія може змінюватися, що потребує спеціальних досліджень.

Одне з центральних місць в алергічних реакціях займають тучні клітини (мастоцити, лаброцити). Це клітини сполучної тканини хребетних тварин, цитоплазма яких багата на метакроматичну зернистість; вони здатні виробляти, зберігати й виділяти біологічно активні речовини. Цитоплазматичні гранули тучних клітин вміщують протеоглікани (гепарин), гістамін, серотонін, інтерлейкіни та нейтральні протеази. При активації під час алергічної реакції тучні клітини рецепторним шляхом змінюють свою поверхню й звільнюють місткість гранул в навколишню тканину, тобто відбувається дегрануляція. Біологічна активність названих вище сполук проявляється їх впливом на інші клітини й тканини, що викликає зовнішні ознаки гіперчутливості негайного або сповільненого типів (БМЭ, 1989). Тому кількість дегранульованих тучних клітин являється показником стану сенсibiliзації організму, на фоні якої виявляється й протиалергічна дія ліків (О.С. Арташанян, 2006). Саме цей метод дозволив нам виявити протиалергічну дію амкесолу.

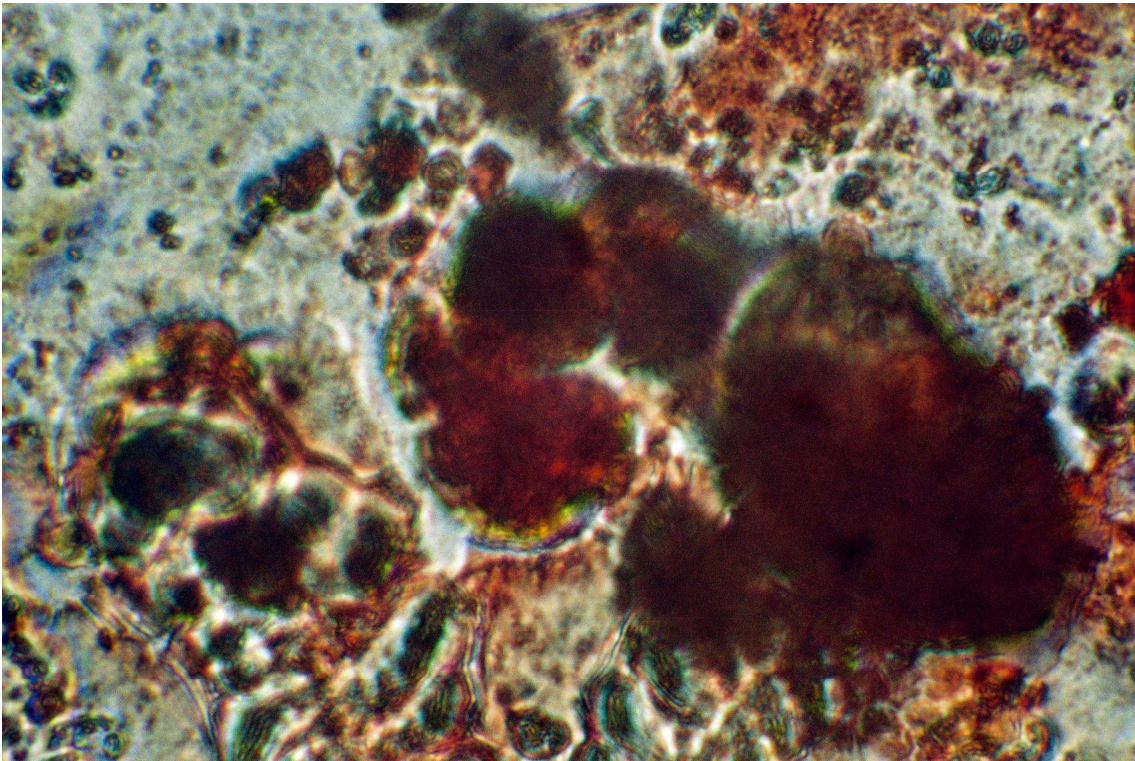
Встановлено, що відтворена в експерименті сенсibiliзація, не змінюючи загальний стан тварин (зовнішній вигляд, поведінка, харчова та питна активність, динаміка маси тіла), різко порушує кількість інтактних і дегранульованих тучних клітин та їх співвідношення. В їх морфометричній перебудові превалює процес дегрануляції, так що кількість зруйнованих клітин збільшується (рис. 7.15). Вплив амкесолу у вигляді сиропу та порошку на обчислювальні показники сенсibiliзації у щурів різного віку відбито на рис. 7.16 та 7.17.

За середніми даними кількість дегранульованих клітин підвищується до  $85,5 \pm 4,5$  порівняно з контролем ( $1,6 \pm 0,8$ ). Під впливом амкесолу їх кількість зменшується в середньому до  $8,8 \pm 1,2$ , що не досягає вихідного рівня. Сироп і порошок діють, не викликаючи кількісних відмінностей, зменшуючи дегранульовані клітини відповідно до  $9,3 \pm 1,2$  та  $8,3 \pm 1,2$ . Цей ефект дещо ( $P > 0,05$ ) перевищує дію препарату порівняно кетотифену ( $10,4 \pm 1,4$ ). У дослідованих вікових групах тварин визначений показник



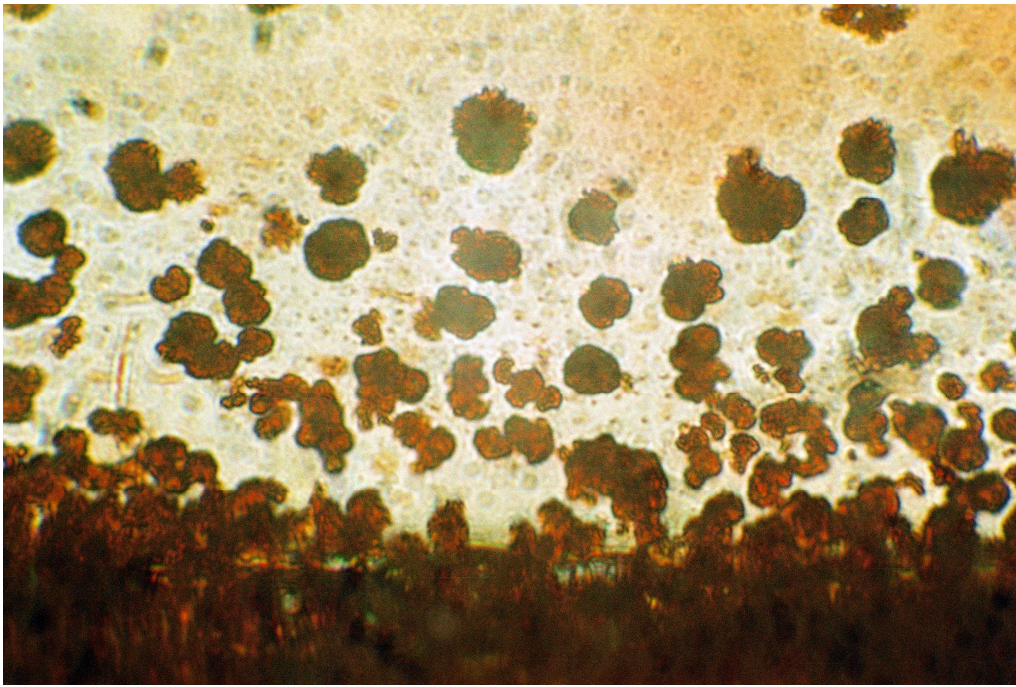


A)



Б)





В)

Рис. 7.15. А) Тучні клітини в нормі. Фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$

Б) Дегрануляція тучних клітин при сенсibiliзації, фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$ ;

В) Відновлення під дією сиропу амкесолу, фарбування 0,3% нейтральним червоним,  $\times 400$ ;

змінюється односпрямовано без статистично достовірної залежності (табл.7.10). З тієї ж таблиці видно, що співвідношення інтактних до гранульованих тучних клітин, маючи протилежну значимість, змінюється за аналогічною динамікою (див. також рис. 7.16 та 7.17)

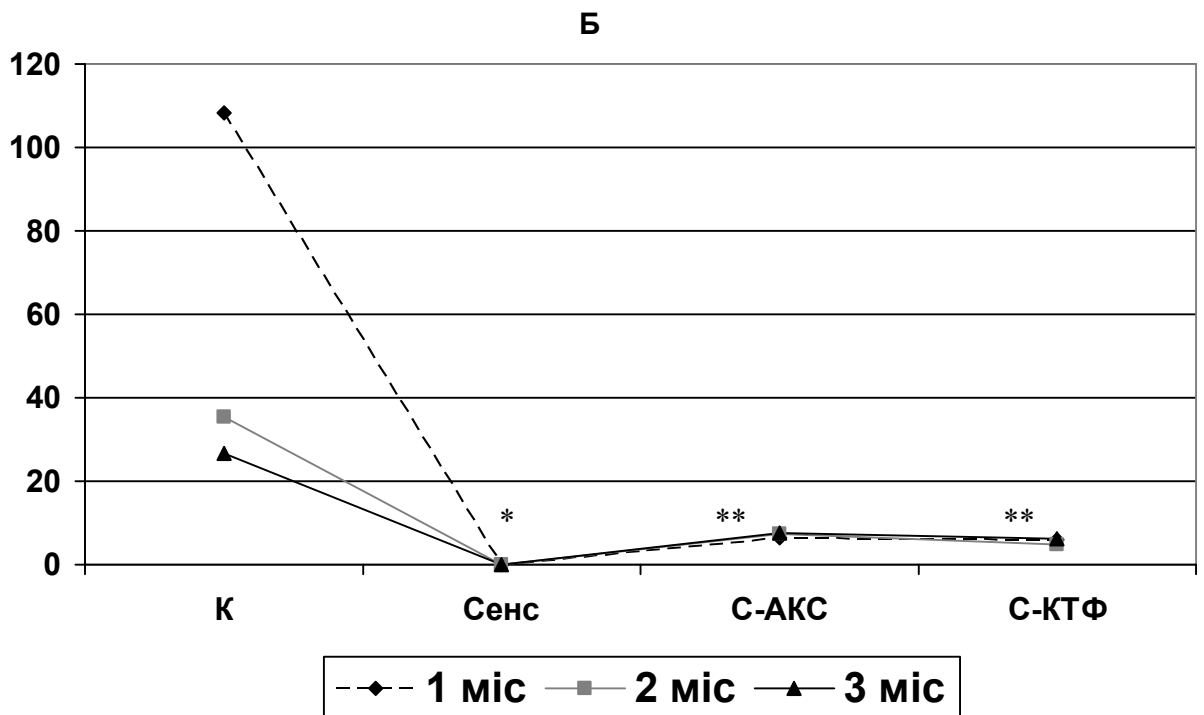
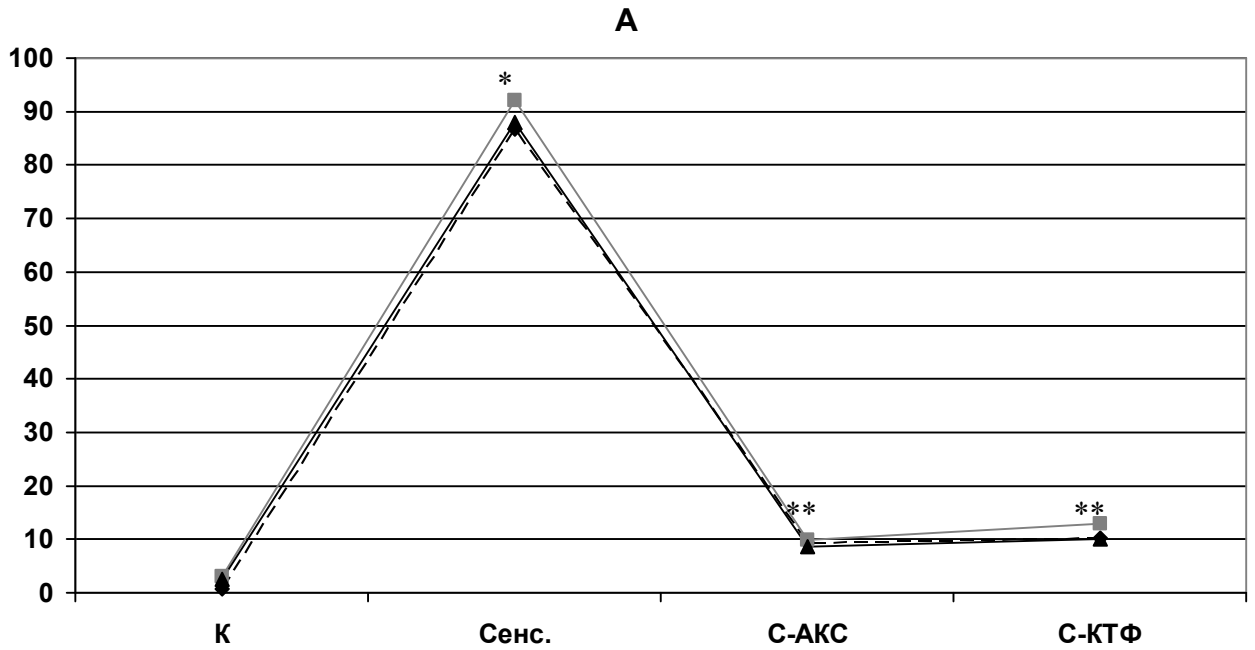
Таблиця 7.10 Вплив сиропу та порошку амкесолу на кількість дегранульованих тучних клітин та їх відношення (/) з інтактними тучними клітинами у сенсibiliзованих щурів (за середніми даними).

Умови дослідів	С-АКС	П-АКС
Контроль	$1,6 \pm 0,08 / 66,7$	$1,6 \pm 0,08 / 66,7$
Сенсibiliзація	$85,5 \pm 4,5 / 0,67^*$	$85,5 \pm 4,5 / 0,67^*$
Дослідувальний препарат	$9,3 \pm 1,2 / 7,1^{*,**}$	$8,3 \pm 1,2 / 8,2^{*,**}$
Препарат порівняння	$10,4 \pm 1,4 / 6,3^{*,**}$	$10,4 \pm 1,4 / 6,3^{*,**}$

Примітка: \* -  $P < 0,05$  щодо контролю

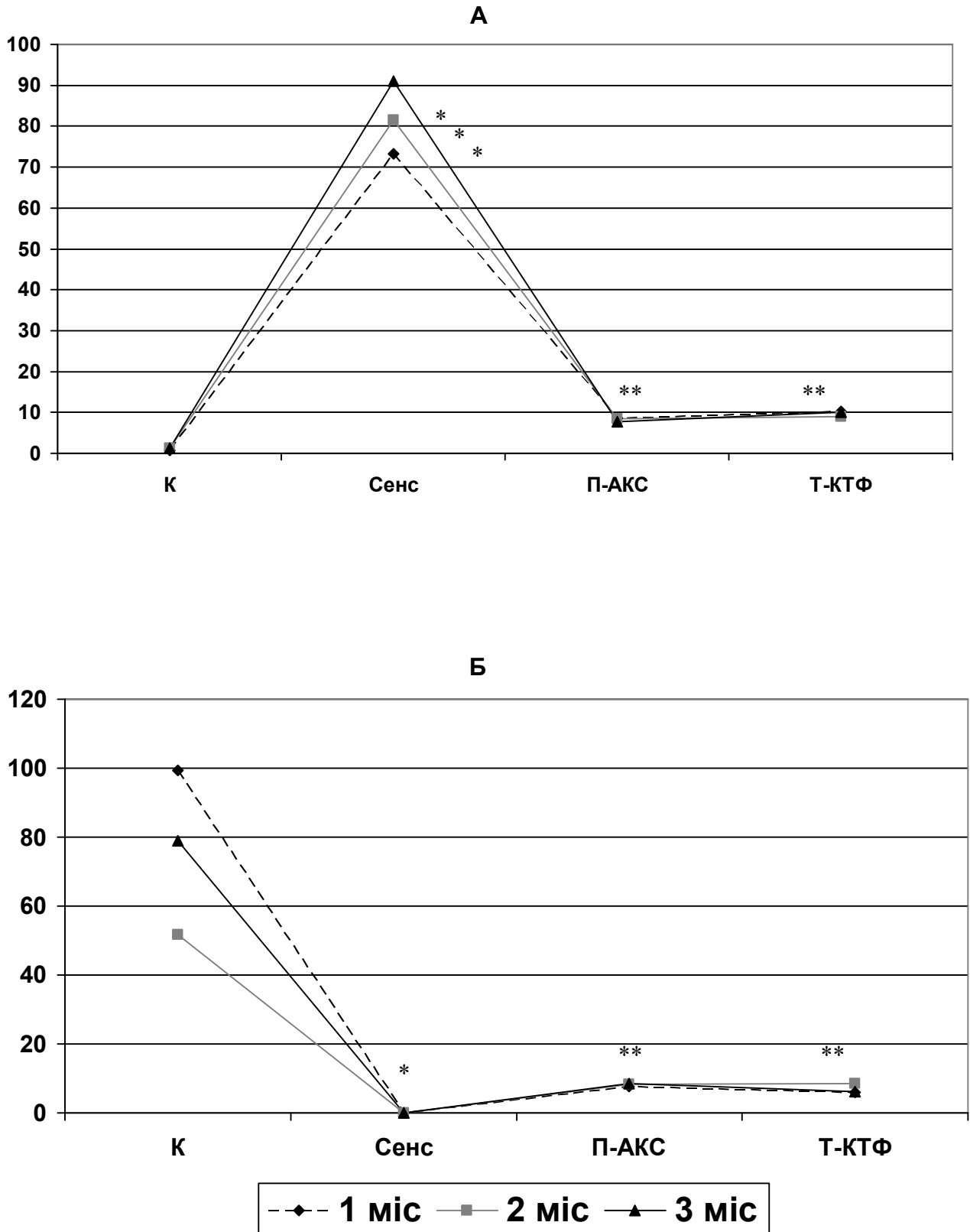
\*\* -  $P < 0,05$  щодо сенсibiliзації

Встановлений антиалергічний ефект амкесолу відіграє важливу патогенетичну роль при бронхо-легеневій патології, оскільки серед різних клітин, що активуються антитілами та цитокінами, тучним клітинам належить ключова роль в реалізації алергічної реакції. Разом з базофілами вони складають 0,5% всіх клітин бронхіального слизу і завдяки великій кількості рецепторів (до 300 тис.) взаємодіють з різними медіаторами, в тому числі й гістаміновими, та імунними білками, які забезпечують клінічний прояв алергії та гіперчутливість бронхів (БМЭ, 1989). Результати про відсутність залежності антиалергічної дії амкесолу від його лікарської форми та дослідованого віку тварин, який відповідає 4-14 рокам людини, обґрунтовує можливість застосування препарату, виходячи із зручності сиропу або порошку для різного віку хворих дітей.



\* -  $P < 0,05$  щодо контролю; \*\* -  $P < 0,05$  щодо сенсibiliзації

Рис. 7.16 Вплив сиропу амкесолу на кількість дегранульованих тучних клітин (А) та їх взаємовідношення з інтактними тучними клітинами (Б) у сенсibiliзованих щурів різного віку.



\* -  $P < 0,05$  щодо інтактного контролю; \*\* -  $P < 0,05$  щодо сенсibiliзації

Рис. 7.17 Вплив порошку амкесолу на кількість дегранульованих тучних клітин (А) та їх взаємовідношення з інтактними тучними клітинами (Б) у сенсibiliзованих щурів різного віку.

## **Резюме**

Користуючись методикою дегрануляції тучних клітин, у сенсibilізованих щурів встановлена антиалергічна активність амкесола, яка виявилася зменшенням дегранульованих тучних клітин до рівня, що наближується до контролю. Відповідно цьому ефектові відновлюється кількість інтактних тучних клітин та інші показники щодо стану тучних клітин (відношення інтактних та дегранульованих клітин, індекс дегрануляції). Протиалергічна дія амкесола не залежить від застосованої лікарської форми та від дослідованого віку щурів.

Зменшення наслідків сенсibilізації організму сприятиме прояву спазмолітичної дії препарату, зменшуючи алергічні зсуви в слизовій бронхів.

## **Резюме**

### **Противоаллергическая активность амкесола**

Пользуясь методикой дегрануляции тучных клеток, у сенсibilизированных крыс установлена антиаллергическая активность амкесола, которая проявилась уменьшением дегранулированных тучных клеток до уровня, приближающемуся к контролю. Соответственно этому эффекту восстанавливается количество интактных тучных клеток и другие показатели состояния тучных клеток (отношение интактных и дегранулированных клеток, индекс дегрануляции). Противоаллергическое действие амкесола не зависит от примененной лекарственной формы и от исследуемого возраста крыс.

Уменьшение последствий сенсibilизации организма будет способствовать спазмолитическому действию препарата, уменьшая аллергические сдвиги в слизистой бронхов.

## Розділ 8. Протизапальна активність амкесолу

Бронхо-легенева патологія – захворювання запальної природи поліетіологічного генезу, притаманні дітям всіх вікових груп. Бронхіти, пневмонії, обструктивний синдром – по суті збірна патологія, тісно пов'язана не тільки з етіологічними факторами та локалізацією патологічного процесу, але й з патофізіологічними механізмами та клінічними проявами захворювання. Пусковим механізмом всіх властивих їм змін є запалення, яке призводить до гіперсекреції бронхів, порушень їх мукоциліарної прохідності, до дискінезії та порушенню дренажної функції, до розвитку бронхіальної обструкції, зниженню місцевих захисних реакцій і, таким чином, створенню умов для вторинного бактерійного інфікування застійного бронхіального секрету та легеневої тканини. Хронізація запалення викликає постійну сенсibiliзацію організму, а алергічна перебудова – функціональні розлади з боку багатьох органів та систем, і в першу чергу – з боку дихальної системи. Це пов'язано з активною васкуляризацією легень та інтенсивним газообміном в них. Запальний процес, що викликається патогенними мікроорганізмами, які потрапляють до легень аерогенним, гематогенним або лімфоїдним шляхами, порушує вентиляцію й газообмін, обумовлює гіпоксію всього організму. Таке патологічне пошкодження супроводиться виникненням біологічно активних клітин та речовин – лейкотриєнів, простагландинів, цитокінів, медіаторів запалення та їх специфічних рецепторів (бета<sub>2</sub>-адрено-, М-холіно-, Н<sub>1</sub>-гістаміно- та ін.), які функціонально мають відношення до бронхів і легень (L.S. On et al., 2001; S Heindl et al., 2001; S.F. VanEeden, 2001). Така зміна внутрішнього середовища суттєво знижує імунологічний статус та загальнозахисні властивості дитячого організму. На цьому фоні легко виникає дихальна недостатність, інфекційний токсикоз, метаболічні порушення, які підсилюють попередні пошкодження і сприяють їх переходу в хронічну стадію.

Патогенез ХОЗЛ пов'язаний, крім хронічного запалення бронхів, паренхіми та судин легень, із дисбалансом системи протеаз/антипротеаз в легенях, з окислювальним стресом (порушенням рівноваги в системі про- та антиоксидантів) та із зниженням сурфактантної активності легень. Поєднання всіх цих факторів, що спричиняють запальне ураження дихальної системи та руйнування паренхіми легень (емфізема), виникнення клітинної реакції у вигляді збільшення виживаності та активації нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів, еозинофілів, епітеліальних клітин, лейкотрієнів, інтерлейкінів, тощо, викликає обмеження повітряного потоку в бронхах, порушення газообміну, легеневу гіпертензію, «легеневе серце». Для уникнення несприятливих наслідків легеневої недостатності в комплексну терапію бронхо-легеневих захворювань включають протизапальні засоби, а створення комбінованих препаратів передбачає прояв протизапальної дії

На різних етапах перебігу бронхо-легеневої патології широко використовуються патогенетичні засоби з протизапальною дією. Їх терапевтичний ефект щодо зменшення запального процесу оптимізує лікувальний результат за рахунок властивих як стероїдним, так і нестероїдним засобам ензимних механізмів (М.Д. Машковський, 2008). Стероїдні протизапальні засоби більш ефективні, ніж нестероїдні, але й більш небезпечні у вигляді побічних ефектів. Тому застосування СПЗЗ переважає при гострому бронхообтураційному синдромі, де вони одночасно проявляють й протиалергійну дію, незалежно від генезу патології. Роботи останніх років свідчать про ефективність та нешкідливість використання глюкокортикоїдів у вигляді аерозолів при всіх патогенетичних варіантах бронхіальної астми (В.Л. Ковалева и др., 2007; Е.С. Кравец, 2007; Т.Г. Бераил и др., 2009; Г.Г. Прозорова и др., 2009). В цих умовах можна застосовувати й НПЗЗ, але без десенсибілізуючого ефекту та з оглядом на можливі ускладнення, головним чином, з боку шлунково-кишкового тракту.

За даними літератури, в якості протизапальних засобів базисної терапії бронхо-обструктивних захворювань у дітей можуть з успіхом

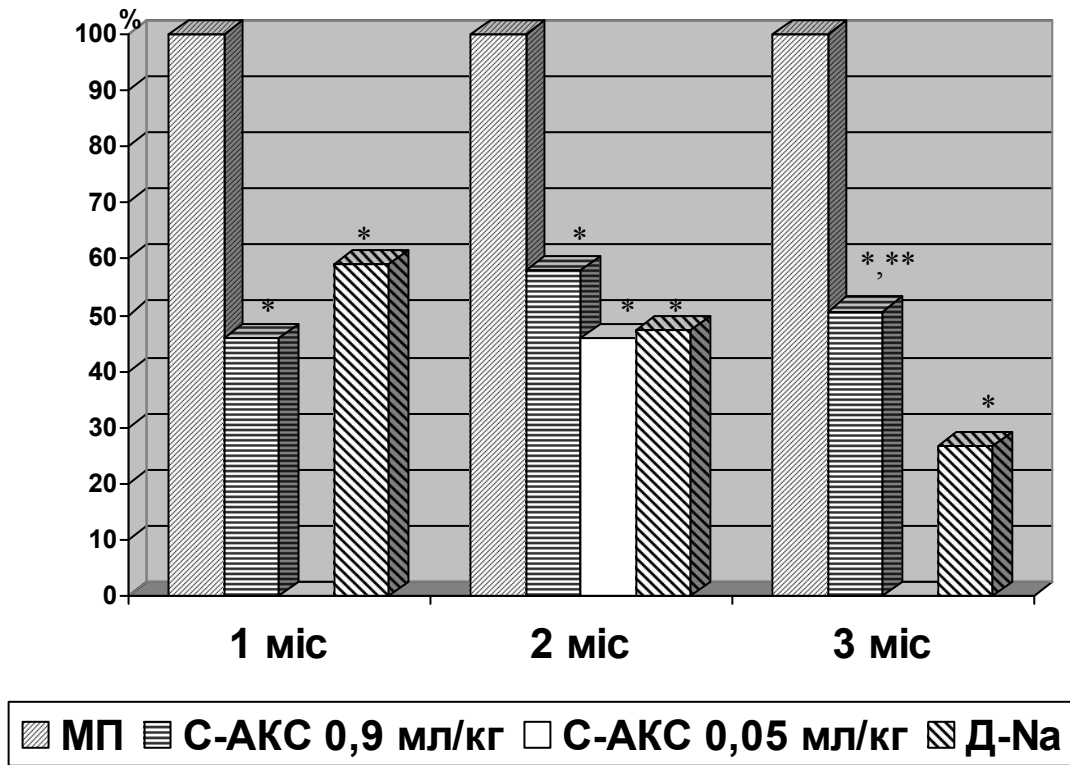
застосовуватися інгібітори лейкотрієнів ( Т.М. Творогова и др., 2000; С.Ф. Гончарук и др., 2008). Державним формуляром України рекомендовано для лікування легеневих захворювань ряд комбінованих препаратів, до складу яких в якості протизапальних засобів входять глюкокортикоїди.

Враховуючи необхідність прояву протизапального ефекту у засобів для терапії бронхо-легеневої патології у дітей, незважаючи на те, що у складі амкесолу відсутні засоби з протизапальною властивістю, в роботі вивчена його протизапальна дія.

На тлі моделі ексудативного формалінового запалення, яке проявляється у щурів всіх вікових груп збільшенням об'єму лапи на 10-16,5 у.о., амкесол має виразливий протизапальний ефект, зменшуючи викликаний формаліном набряк кінцівки в порівнянні з модельною патологією. Відмічений ефект спостерігається в дослідях з обома лікарськими формами амкесолу. Ступінь протизапальної дії сиропу амкесолу дорівнює в різних вікових групах відповідно 45,9%, 58,1%, 50,7%; в дослідях з порошком амкесолу зменшення запального набряку дорівнює відповідно 51,1%, 50,8%, 56,7% (рис.8.18 та 8.19). В окремих дослідях цієї серії амкесол вводився в значно менших дозах (0,05мл/кг -сироп та 0,04 мг/кг - порошок), але протизапальний ефект зменшується не суттєво ( $P>0,05$ ). Як видно з тих же рисунків в дослідях з сиропом амкесолу у 2-місячних щурів він складає  $45,8\pm 12,8\%$  (проти  $58,1\pm 13,4\%$ ), а в дослідях з порошком амкесолу у 1-місячних щурів –  $52,9\pm 7,5\%$  (проти  $51,1\pm 6,3\%$ ), та у 2-місячних  $44,4\pm 7,9\%$  (проти  $50,8\pm 13,8\%$ ). Тобто виявлена дозозалежність не досягає статистично достовірної виразливості. З представлених на рисунках графіків видно, що протизапальна дія амкесолу не поступається, а в окремих дослідях навіть перевершує дію препарату порівняння – диклофенаку-натрію.

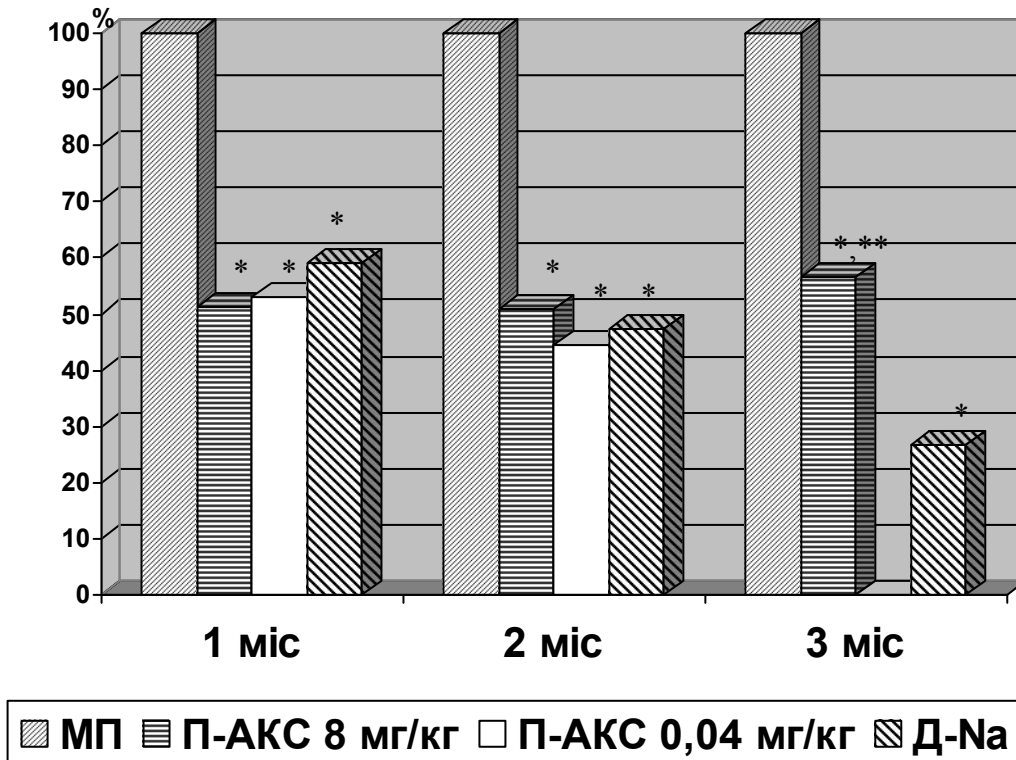
Співставлення дії різних лікарських форм амкесолу у досліджених вікових групах тварин (табл.8.11) закономірної залежності не виявило. Рівень її в обох постановках дослідів досягає в середньому  $51,6\pm 11,9\%$  (сироп) і  $52,9\pm 11,5\%$  (порошок).





\* -  $P < 0,05$  щодо МП; \*\* -  $P < 0,05$  щодо Д-На

Рис. 8.18 Протизапальна дія в % сиропу амкесола у щурів різного віку порівняно з модельною патологією (МП) та диклофенаком-натрію (Д-На)



\* -  $P < 0,05$  щодо МП; \*\* -  $P < 0,05$  щодо Д-На

Рис. 8.19 Протизапальна дія в % порошку амкесола у щурів різного віку порівняно з модельною патологією (МП) та диклофенаком-натрію (Д-На)

Таблиця 811. Протизапальний ефект сиропу і порошку амкесола у щурів різного віку (за середніми даними)

Вік щурів	% протизапальної дії	
	С-АКС	П-АКС
1 місяць	45,9±15,1	51,1±6,3
2 місяці	58,1±13,4	50,8±13,8
3 місяці	50,7±7,3	56,7±14,4
в середньому	51,6±11,9	52,9±11,5

## **Резюме**

На тлі змодельованого формалінового запалення амкесол виявляє виразливу протизапальну дію в обох лікарських формах (51,6% та 52,9%). Цей ефект не поступається препарату порівняння диклофенаку-натрію (44,3%) і несуттєво коливається у щурів дослідованих вікових груп. Стабільність протизапальної активності амкесолу та її незалежність від застосованих лікарських форм (сироп та порошок) та віку тварин (1-3 місяці) складає суттєве підґрунтя для досягнення лікувального ефекту амкесолу при бронхо-легеневій патології у дітей, яка, за даними літератури, тісно пов'язана із запаленням. Очевидь, й бронхолітична дія амкесолу обумовлена його протизапальним впливом.

## **Резюме**

### **Противовоспалительная активность амкесола**

На фоне моделируемого формалинового воспаления амкесол проявляет выраженное противовоспалительное действие в обеих лекарственных формах (51,6% и 52,9%). Этот эффект не уступает препарату сравнения диклофенаку-натрия (44,3%) и незначительно колеблется у крыс исследованных возрастных групп. Стабильность противовоспалительной активности и ее независимость от использованных лекарственных форм (сироп и порошок) и от возраста животных (1-3 месяца) является существенным основанием для достижения лечебного эффекта амкесола при бронхо-легочной патологии у детей, которая, по данным литературы, тесно связана с воспалением. Очевидно, и бронхолитическое действие амкесола обусловлено его противовоспалительным влиянием.

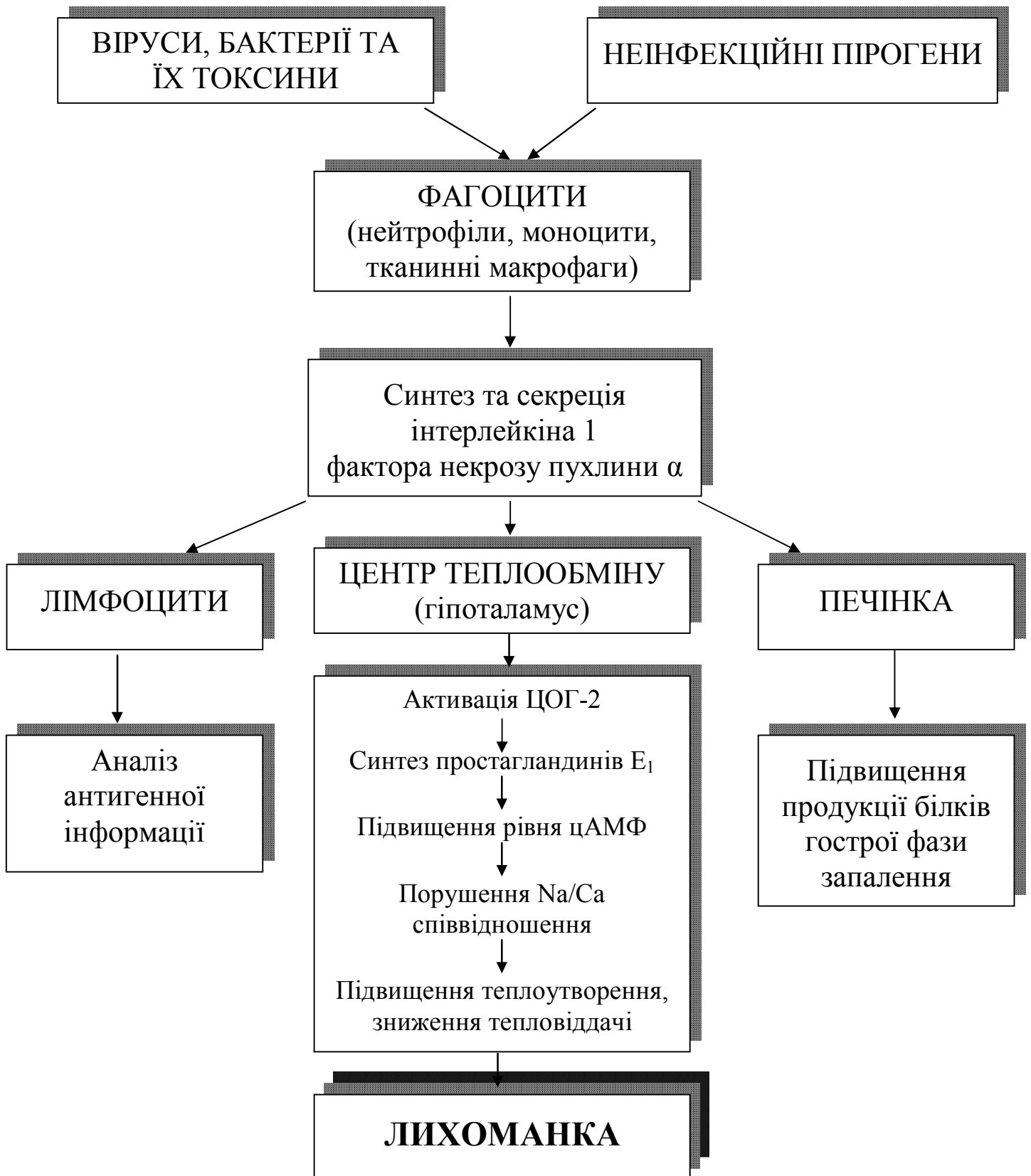
## Розділ 9. Жарознижувальна активність амкесолу

Лихоманка – гостра неспецифічна захисно-приспосувальна реакція організму у відповідь на дію патогенних подразників, що характеризується порушенням процесів терморегуляції у вигляді підвищення температури тіла та стимуляцією імунної реактивності організму. В природних умовах постійний рівень температури тіла обумовлює рівновага між теплопродукцією й тепловіддачею. Гомойотермність, притаманна організму людини і всім теплокровним тваринам, в першу чергу залежить від фізіологічних механізмів терморегуляції. Всі процеси, пов'язані з виробітком та віддачею тепла, контролюється центром терморегуляції, який знаходиться в гіпоталамусі. З його участю досягається збалансованість між утворенням та віддачею тепла.

Лихоманка – постійний симптом гострих запальних захворювань бронхо-легеневих шляхів (грип, ГРВІ) та бронхів й пневмоній пролонгованого плинну (Е.В. Прохоров, 2005).

Патогенез лихоманки інфекційного та неінфекційного походження пов'язаний з підвищенням фагоцитарної активності клітин крові та тканинних макрофагів, які в свою чергу стимулюють синтез ендогенного лейкоцитарного пірогену. Серед білків в його складі найбільш важливим є інтерлейкін-1, з яким пов'язано виникнення гострого запалення та його постійного симптому – лихоманки (Н.А. Коровина и др., 2000)(схема 3). Встановлено, що підвищення температури тіла у дітей має виразливий захисний характер, тому що при цьому відбувається активація факторів імунологічної резистентності, а саме, продукція  $\gamma$ -інтерферону, підвищення активності фагоцитів. Крім того, при лихоманці підсилюється дезінтоксикаційна функція печінки, секреція глюкокортикоїдів і АКТГ гіпофізу, гальмується розмноження патогенних мікроорганізмів. Включення цих механізмів ініціює фактори розвитку лихоманки та різних медіаторів гострого запалення. Відмінністю в патогенезі лихоманки інфекційного і

## Патогенез лихоманки



(Н.А. Коровіна и др., 2000)

неінфекційного походження є те, що при інфекційному генезі вона виникає тільки за умов порушення імунного гомеостазу і обумовлена як підсиленням теплопродукції, так і зниженням тепловіддачі, в той час як ведучим фактором неінфекційної лихоманки вважається зниження тепловіддачі без підсилення теплоутворення. Ця особливість визначає вибір жарознижувальних засобів, головним критерієм якого є висока ефективність антипіретика та добра переносимість, відсутність небажаної побічної дії (О.П. Викторов, 2004).

Золотим правилом їх використання в клініці являється надмірна лихоманка, що загрожує виникненням грозного патологічного стану – гіпертермічного синдрому. Зниження субфібрильної температури антипіретиками не має сенсу, тому що в цій ситуації пригнічуються природні імунологічні фактори опірності дитячого організму.

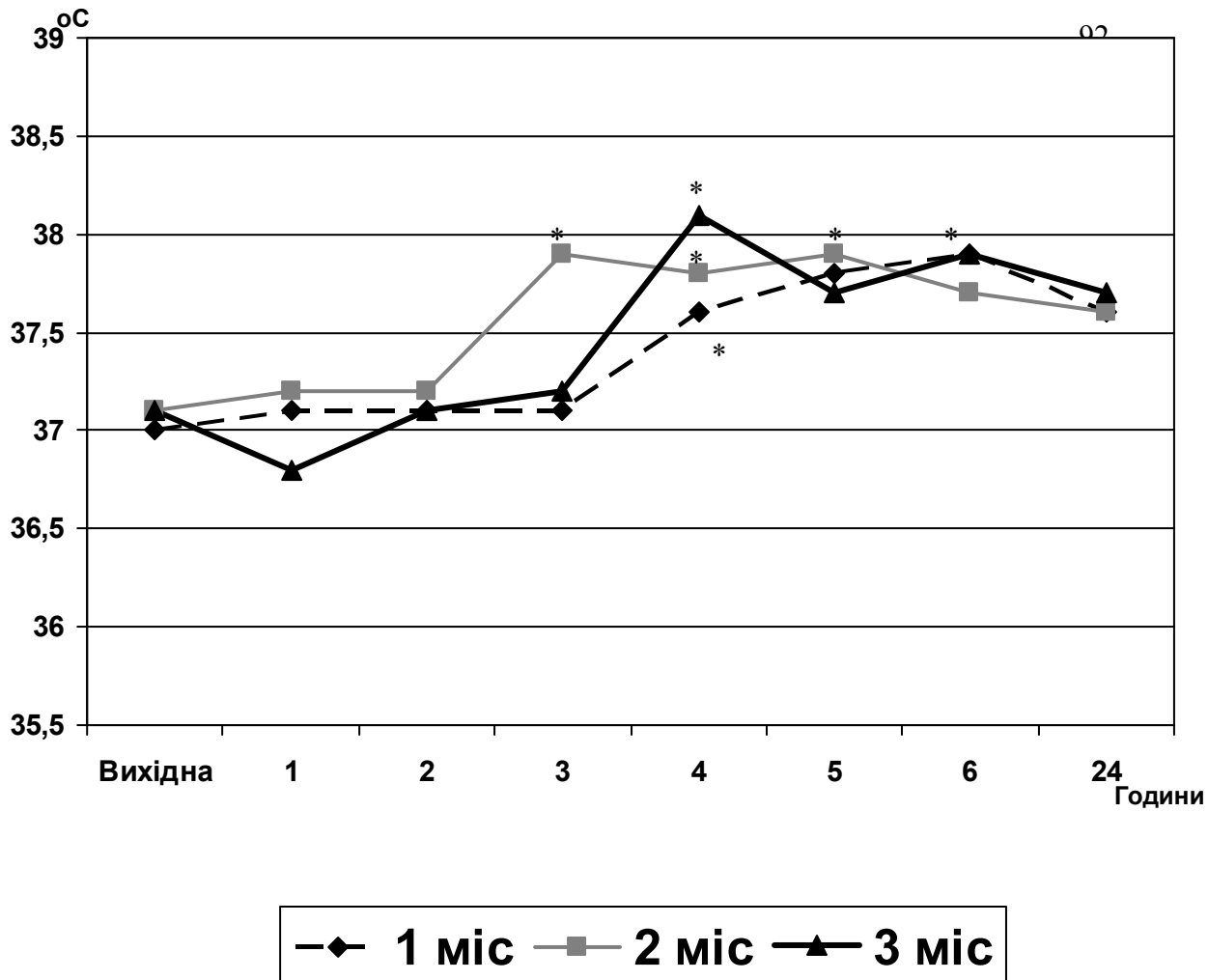
При загостренні інфекційних захворювань бронхів та легень з високою температурою (більше 38 С) застосовують за рекомендаціями експертів ВООЗ жарознижувальні засоби, такі як парацетамол, ібупрофен, диклофенак-натрію, німесулід (найз) та інші ненаркотичні протизапальні препарати, які в якості симптоматичних засобів потребують особливий режим застосування на відміну від патогенетичної протизапальної терапії. Для послаблення надмірної гарячки їх призначають 2-3 рази на день кілька днів до стійкої нормалізації температури. Відповідно сучасним уявленням застосування аспірину (ацетилсаліцилової кислоти), анальгіну (метамізол натрію), і навіть ібупрофену та парацетамолу обмежується. Особливо це стосується аспірину й анальгіну, які здатні викликати, особливо у дітей до 12 років, дистрофічні, геморагічні та гемопоетичні порушення (В.В. Анохин и др., 2003). Парацетамол і його препарати (панадол, ефералган та ін.) й ібупрофен потребують суворого дотримання режиму призначення для попередження їх передозування (Е.В. Прохоров, 2005).

Найбільше відповідає головним критеріям антипіретиків німесулід (найз), який має, крім протизапальної та жарознижувальної дії, протибольовий, антиоксидантний, антигістамінний ефекти. Порівняно із

засобами, що застосовуються, найз – більш активний антипіретик з високою нешкідливістю, особливо щодо слизової оболонки ШКТ. Доведена ефективність найза в комплексному лікуванні пневмоній у дітей молодшого віку (В.Г. Бурлай та ін., 2003). Через антигістамінний ефект йому віддають перевагу в комплексному лікуванні ЗРВІ у дітей з алергічним анамнезом (А.П. Волосовец, С.Н. Кривоустов, 2003).

Виходячи із сучасної тенденції у фармакотерапії до комплексного застосування лікарських засобів, пошук нових комбінованих препаратів передбачає такі раціональні прописи, які можуть виявити нові фармакологічні властивості, незалежно від свого якісного складу. На цій підставі було проведено експериментальне вивчення жарознижувальної активності амкесолу.

Динаміка "молочної" лихоманки проявляється поступовим підвищенням температури тіла щурів, яка досягає максимуму у всіх серіях дослідів через 4-6 годин після введення молока, а потім починає повільно знижатися, зберігаючись через добу (24 години) ще підвищеною, але в деяких випадках статистично недостовірно порівняно з вихідною температурою (рис.9.20). В цих умовах амкесол проявляє жарознижувальну дію. У вигляді сиропу зниження температури досягає 2,1-3,7% від модельного контролю; тривалість лихоманки скорочується до 4 годин, а у 3-місячних щурів навіть до 3 годин. На прикінці дослідів, через добу, температура тіла зберігається зниженою на 1,5-2,4%. Зменшення дози сиропу амкесолу сполучається із послабленням вивчаємої дії, що виявляється тільки відсутністю підвищення температури після введення молока та збереженням її на протязі дослідів на вихідному рівні. В залежності від віку щурів найбільша чутливість до жарознижувальної дії сиропу амкесолу коливається незакономірно і не суттєво ( $P > 0,05$ ). В порівнянні з диклофенаком-натрію сиропу амкесолу більш виразливо знижує температуру тіла, особливо через 24 години (рис.9.21).



\* -  $P < 0,05$  щодо вихідної температури

Рис. 9.20 Динаміка „молочної” лихоманки у щурів різного віку

В дослідях з порошком амкесола жарознижувальна дія дорівнює 2-4% від модельного контролю, тривалість лихоманки скорочується теж до 4-х годин дослідження, а далі температура тіла відновлюється і зберігається нормальною до кінця доби. Зменшення дози порошку амкесола виликає послаблення вивчаємої дії. Що стосується вікових розбіжностей, то вони свідчать про дещо більшу чутливість до жарознижувальної дії порошку амкесола 1-місячних щурів ( $P > 0,05$ ); подальше збільшення віку на ступінь зниження температури порошку амкесола не позначилося (2-3%).

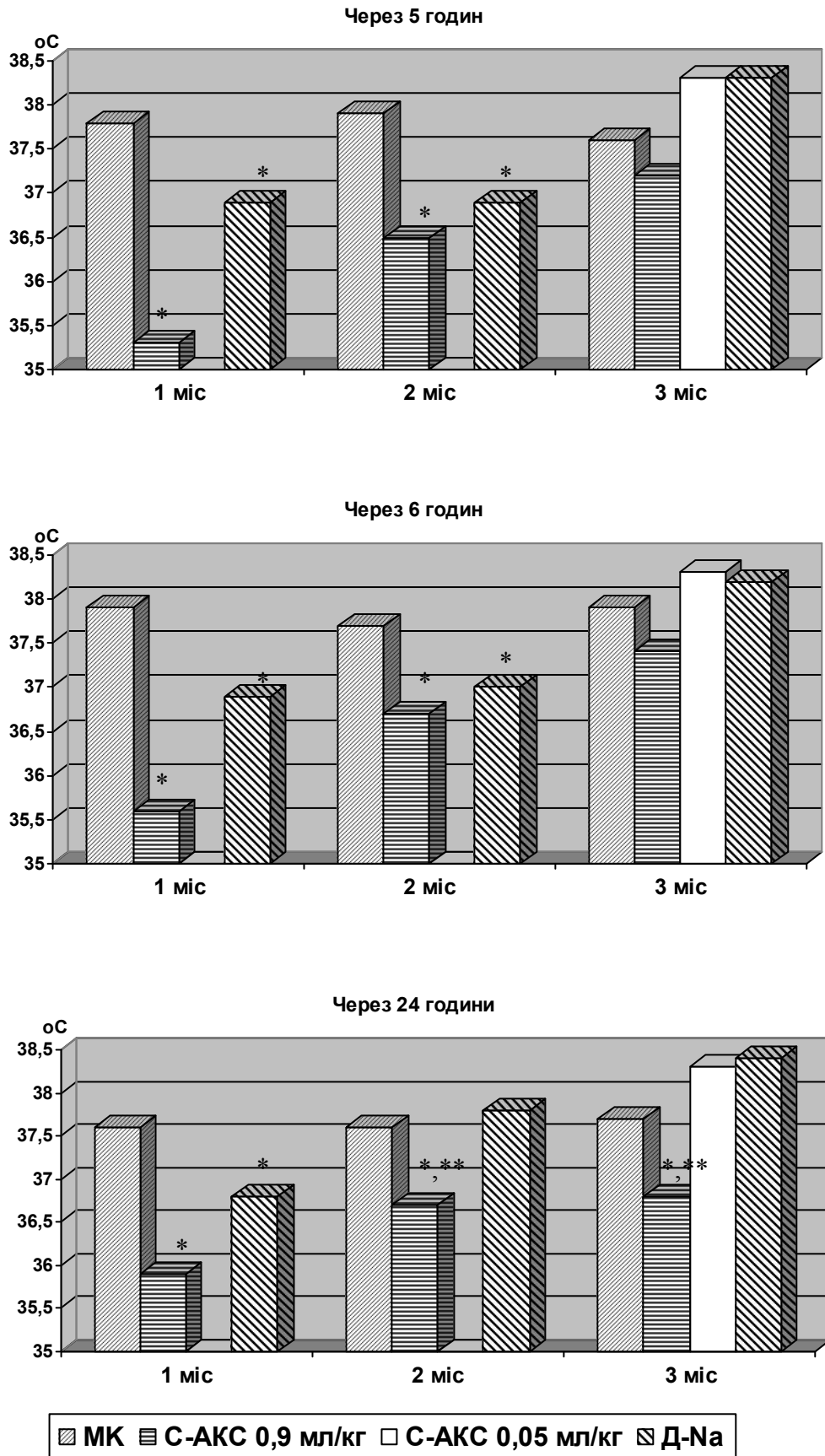


Жарознижувальний ефект порошку амкесолу дорівнює (в 2 місяці) або перевершує (в 1-й 3 місяці) ефект диклофенаку-натрію (рис.9.22).

Орієнтуючись на найбільший жарознижувальний ефект амкесола, його вплив у вивчених лікарських формах на температуру тіла щурів різного віку співставлено за даними через 5 годин (максимальний ефект) і через добу (тривалість ефекту). Як видно із таблиці 9.12, зниження температури тіла сиропу амкесолу складає 2,1-3,7% (в середньому 2,8%), а порошку амкесолу – 2-4% (в середньому 2,7%). Через 24 години жарознижувальний ефект амкесола у вигляді сиропу й порошку був однаковим (2,1 та 2,0%).

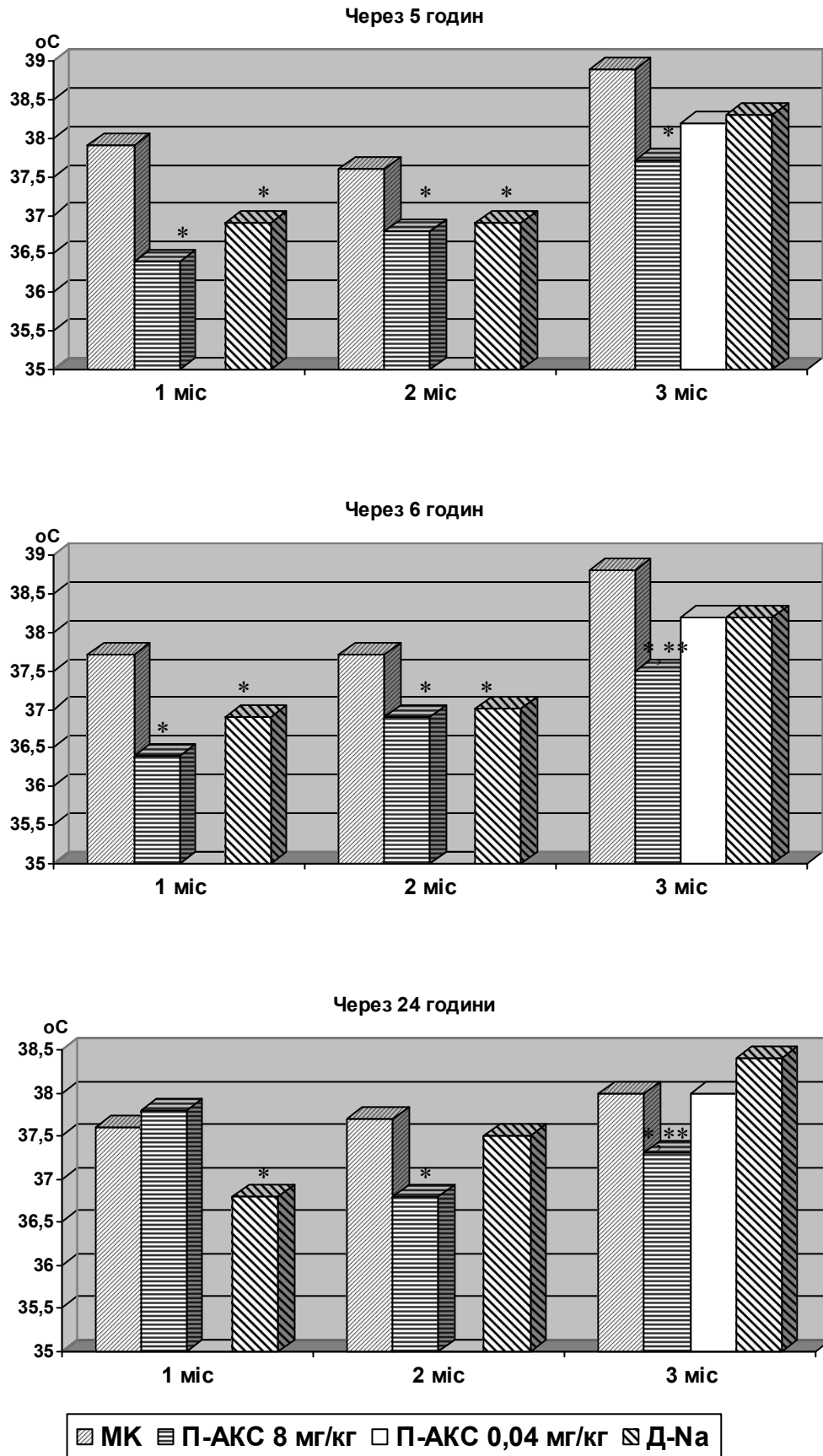
Таблиця 9.12. Виразливість жарознижувального ефекту сиропу й порошку амкесола у щурів різного віку.

Вік щурів	С-АКС		П-АКС	
	% зниження t через 5 годин	% зниження t через 24 години	% зниження t через 5 годин	% зниження t через 24 години
1 міс.	2,6	1,5	4	-
2 міс.	3,7	2,4	2	2
3 міс.	2.1	2,4	2	2
В середньому	2,8	2,1	2,7	2



\* -  $P < 0,05$  щодо МК; \*\* -  $P < 0,05$  щодо Д-На

Рис. 9.21 Вплив сиропу амкесола на температурну реакцію щурів різного віку порівняно з модельним контролем (МК) та диклофенаком-натрієм (Д-На)



\* -  $P < 0,05$  щодо МК; \*\* -  $P < 0,05$  щодо Д-На

Рис. 9.22 Вплив порошку амкесола на температурну реакцію щурів різного віку порівняно з модельним контролем (МК) та диклофенаком натрію (Д-На)

## **Резюме**

На тлі "молочної" лихоманки амкесол виявляє жарознижувальну дію, зменшуючи температуру тіла в обох лікарських формах (сіроп, порошок) максимально (на 5 годину досліджу) в середньому відповідно на 2,8% та 2,7%. Температурна реакція, що спостерігалася в досліджах з амкесолом, дорівнює ефекту диклофенака-натрію (2%) і незакономірно коливається у щурів досліджуваних вікових груп. Перевагою жарознижувальної дії амкесолу треба вважати добову тривалість цього ефекту, чого не було у препарату порівняння. Жарознижувальна властивість амкесолу в сполученні з його протизапальною активністю відбиває ще одну фармакологічну дію досліджуваного комбінованого препарату, показану для лікування бронхо-легеневої патології у дітей.

## **Резюме**

### **Жаропонижающая активность амкесола**

На фоне "молочной" лихорадки амкесол проявляет жаропонижающее действие, уменьшая температуру тела в обеих лекарственных формах (сіроп, порошок) максимально (на 5 час опыта) в среднем соответственно на 2,8% и 2,7%. Температурная реакция в опытах с амкесолом приравнивается к эффекту диклофенака-натрия (2%) и закономерно колеблется у крыс исследованных возрастных групп. Преимуществом жаропонижающего действия амкесола нужно считать суточную длительность этого эффекта, чего нет у препарата сравнения. Жаропонижающее свойство амкесола в сочетании с противовоспалительной активностью отражает еще одно фармакологическое действие исследуемого комбинированного препарата, показанное для лечения бронхо-легочной патологии у детей.

## Заклучення

Виходячи із сучасного стану бронхо-легеневої захворюваності серед дітей, яка, за даними літератури, набуває все більшої поширеності, проблема її лікування складає одне з головних завдань теоретичної й клінічної медицини. Серед фармакотерапевтичних засобів, що використовуються в практиці пульмонології, в останній час увагу віддають комбінованим препаратам, які створюються на підставі сполучення окремих засобів комплексної терапії та мають ряд переваг в порівнянні з монопрепаратами. За рахунок одночасної дії на головні ланки патогенезу бронхо-легеневого захворювання такі препарати, перш за все, підсилюють лікувальний ефект; а у зв'язку з раціональним складом – зменшують небезпечність побічної дії компонентів; крім того, зберігають режим лікування та мають більш низьку вартість.

У зв'язку з викладеним створено новий комбінований препарат амкесол (амброксол, кетотифен, солодка та теобромін) для застосування при бронхо-легеневій патології у дітей. Його перевагою в порівнянні з відомими комбінованими препаратами для застосування в галузі дитячої пульмонології являється більш різноманітний щодо патогенезу легеневих захворювань склад. Компоненти амкеволу впливають на різні його ланки, в той час як відомі комбінації складаються головним чином із бронхолітиків різного механізму дії (бета-адреноміметики з М-холіноблокаторами). Багатобічний фармакологічний ефект за рахунок такого складу амкесола обумовлює потенціювання дії, завдяки чому загальний терапевтичний вплив препарату оптимізується і повинен бути більш ефективним. Амкесол містить компоненти в дитячих дозах, його можна застосовувати в поширених дитячих лікарських формах – сиропу і порошку, які досліджено в роботі. Все це робить його більш придатним до застосування у дітей.

Таким чином, амкесол, як комбінований лікарський засіб із різними фармакологічними ефектами, спрямований на типові ознаки захворювань

дихальної системи, відображує сучасний підхід до фармакотерапії багатьох захворювань, в тому числі і бронхо-легеневої патології.

Полікомпонентна фармакодинаміка амкесолу доведена в експерименті на лабораторних тваринах різного виду (щури, мурчаки) та різного віку (1-3 місяці), що відповідає ранньому вікові людини (4-14 років). Одержано дані про бронхолітичну, протикашльову, протиалергічну, протизапальну й жарознижувальну дію амкесолу. Цей висновок зроблено на підставі того, що препарат активує зовнішнє дихання, послаблюючи бронхоспазм і зменшуючи кількість спазмів бронхів; пригнічує кашльову реакцію, попереджає дегрануляцію тучних клітин, забезпечуючи десенсибілізацію організму, зменшує виразливість формалінового ексудативного запалення та знижує температуру тіла. Всі дослідовані ефекти кількісно практично не відрізняються при застосуванні сиропу й порошку амкесола, тобто не залежать від лікарської форми. Не виявлено залежності й від дослідованого віку: в межах 1-3 місяців у тварин амкесол не викликає яких-небудь особливостей щодо його фармакологічної дії, яка вивчалася.

Враховуючі одержані результати, вивчену фармакологічну активність амкесолу та відому фармакодинаміку препаратів, що входять до його складу, амкесол за характером фармакотерапевтичної дії можна визначити як:

- **спірорегулятор** – активує зовнішнє дихання та синтез сурфактанту;
- **бронхолітик** – розширює бронхи, зменшує кількість бронхоспазмів, зменшує набряк та сенсибілізацію рецепторів бронхів;
- **мукосекретик, муколітик, мукомоторик** – стимулює секреторні клітини бронхів, розщиплює зв'язки між мукополісахаридами мокротиння, що зменшує в'язкість секрету, та прискорює транспорт слизу, підсилюючи фізіологічну активність миготливого епітелію;
- **інгібітор кашлю** – зменшує кашльову реакцію на зовнішнє подразнення;

- **антиалерген** – пригнічує дегрануляцію тучних клітин та вивільнення з них гістаміну, що запобігає розвитку алергії та її наслідків у патогенезі бронхообструктивної патології;

**антифлогістик** – послаблює ознаки запалення бронхів та легень (ексудацію, набряк, слизеутворення, прохідність бронхів), які постійно мають місце при захворюваннях дихальних шляхів;

- **антипіретик** – знижує температуру тіла та запобігає лихоманці, яка може супроводжувати асептичне запалення або виникати за умов інфекційного генезу бронхо-легеневої патології.

Серед виявлених ефектів амкесолу є не тільки передбачені за рахунок складу і фармакологічних властивостей його компонентів, але й нові види дії, такі як протизапальний та жарознижувальний, які відіграють важливу роль в лікуванні бронхо-легеневої патології, де запалення обумовлює всі типові ознаки захворювання. За рахунок протизапальної дії у сполученні з протиалергічною виникає бронхолітичний ефект і протикашльова дія, в той час як у монопрепаратів, що входять до складу амкесолу, вони практично не переважають.

Особливо треба підкреслити методичні принципи доклінічного дослідження нових комбінованих препаратів для дітей. Серед них обов'язковим вважається проведення досліджень на різних вікових групах тварин, особливо раннього періоду, починаючи з 1 місяця, коли тварини вже можуть існувати самотійно (без самки) і в той же час їх функціональні та метаболічні показники ще виразливо відрізняються від дорослих тварин. 1-3 місяці для лабораторних гризунів (миші, щури, мурчаки) відповідають 4-14 рокам людини, що дозволяє на підставі одержаних даних та їх порівняльної оцінки передбачити практичні рекомендації для подальшого впровадження амкесолу на клінічному етапі дослідження. Не менш важливим є вивчення дії таких препаратів в можливих дитячих лікарських формах, використання чутливих до відтворюваної патології видів лабораторних тварин, бо дитячий організм завжди більш чутливий до захворювань, ніж дорослий, вибір

найадекватніших експериментальних моделей патології, яка частіше зустрічається в практиці педіатрії. З таких позицій треба підходити й до вибору препаратів порівняння, із тих, які широко й з терапевтичним успіхом застосовуються в дитячій практиці.

На підставі всього викладеного, ґрунтуючись на даних літератури та результатах власних досліджень, можна вважати доцільним рекомендувати амкесол для подальшого клінічного вивчення, що дозволить успішно впровадити цей препарат в практику для лікування бронхо-легеневої патології в найбільш поширених дитячих лікарських формах (сироп, порошок), керуючись зручністю застосування його дітям різного віку від 4 до 14 років людини, що відповідає даним досліді на 1-3 місячних тваринах.



## Практичні рекомендації

1. Раціональний склад амкесола (амброксол, кетотифен, теобромід, екстракт солодки) дозволяє одночасно корегувати основні типові прояви захворювань дихальної системи у дітей: бронхіальний транспорт, кашель, алергічні ознаки, бронхоспазм.

2. За рахунок комбінованого застосування складових амкесола препарат набуває багатобічної фармакодинаміки, що розширює можливості його клінічного застосування і підсилює ефективність його терапевтичної дії.

3. За характером винайдених видів фармакологічної дії амкесол може застосовуватись як бронходилататор, експекторант, інгібітор кашлю, десенсибілізуючий засіб, як протизапальний та жарознижувальний препарат. Окремі види дії можуть превалювати залежно від вихідного фону хворої дитини, а їх взаємодія – благодійно відбиватися на кінцевому результаті лікування.

4. Амкесол – препарат з високим індексом безпеки, тому що дози його компонентів зменшено до рівня дитячих, а також у зв'язку з нешкідливим попереднім застосуванням його компонентів в якості монопрепаратів в комплексній терапії бронхо-легеневих хвороб у дітей.

5. Амкесол можна успішно застосовувати в поширених дитячих лікарських формах (сироп, порошок), керуючись зручністю застосування дітям різного віку без будь-яких особливостей, що підтверджено в експерименті на тваринах 1-3-місячного віку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Алексеева О.Г., Дуева Л.А.* Непрямой тест Шелли и реакция дегрануляции тучных клеток по Шварцу (РДТК) / Аллергия к промышленным химическим соединениям. М.: Медиц., 1978 – С. 235-240.
2. *Аликина Н.А.* Экспериментальные исследования противосудорожной активности комбинаций антиконвульсантов с психотропными средствами / Матер. III съезда фармакологов России. Ж.психофарм. и биол. наркол., 2007, т.7, ч.1, с.1582.
3. *Андреева Л.В., Еркулова Т.М., Швец М.П., Андреева Л.С.* Применение «экзосурф-неонатал» в комплексном лечении дистресс-синдрома новорожденных / Н-пр. конф. педиатров России «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика». Матер. докл., М., 1999 – С. 1-5.
4. *Анохин В.А., Малышева Л.М., Степанова Т.Т., Дилевский И.Е.* Лихорадочные состояния у детей и современные возможности терапии / Сб. статей НАЙЗ. Современ. подходы к фармак. контролю лихорадки в педиатрической практике, Киев, 2003,-С.2-5.
5. *Анохин М.И.* Бромгексин в терапии хронических легочных заболеваний детского возраста / Медикал Маркет, 1999, №31, – С. 30-32.
6. *Арташанян О.С.* Система тучных клеток при действии на организм тремальных факторов / Автореф. дис. канд. биол. н., Екатеринбург, 2006, – 21с.

7. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончаров Н.В. Применение аколата у детей с атопической бронхиальной астмой / Педиатрия, – 2000, №2. – с.14-16.
8. Баранов А.А. (ред.), Володин Н.Н., Самсыгина Г.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для практических врачей в 2 кн. М.: Литература. 2007. – С. 451-468.
9. Бездітко К.П., Трутаєв І.В. Протизапальна та анальгетична активність нової комбінованої мазі «Естан» / «Лекарства – человеку». Матер. юбил. XXV н.-пр. конф. с международным участием, НФаУ, Харьков, 2008. – С. 181-186.
10. Белоусов Д.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум публишинг, 1996, – 176с.
11. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Духанин А.С. и др. Состояние аденозиновой и глюкокортикоидной рецепции у детей с бронхообструктивными заболеваниями и влияние на нее терапии теофиллином / Педиатрия (Россия), 1999, №5, С. – 82-85.
12. Бераил Т.Т., Генне Н.А., Великорицкая М.Д. Использование ингаляций кортикостероидов в лечении бронхиальной астмы у детей / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгресса «Человек и лекарство». Тез.докл, М., 2009 – С.421.
13. Бердникова Н.Г. с соавт. Исследование частоты обострений и количества госпитализаций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне применения тиотропия бромид (спирива) /

- Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т.7, ч.1, – С. 1611-1612.
14. БМЭ. Тучные клетки, 1989, – С. 1415-1421.
15. *Богданова Н.М., Косенко И.М.* Эффективность применения синбиотика «Бифиформ Малыш» при лечении осложненных форм острых респираторных инфекций / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т.7, ч. 1, – С. 1614-1615.
16. *Большот Ю.К., Бордий Т.А., Таран О.Н.* Анаферон детский в терапии ОРВИ у часто болеющих детей раннего возраста / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл.. М., 2009, - С. 421-422.
17. *Бондарь Г. И., Лучанинова В.Н., Шеметова Е.В., Гулян И.С.* Применение препаратов для лечения кашля при острой бронхолегочной патологии у детей / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл.. М., 2009, - С. 422
18. *Бронникова О.* Лекарственные препараты для детей: требования особенности, информированность потребителей / Провизор, 2005, №4, - С. 27-29.
19. *Бурлай В.Г., Корнійчук В.В., Шевчук О.В.* Найз в комплексній терапії пневмонії у дітей / Педіатрія, акушерство та гінекологія, 2003, №4, – С. 26-30.

20. *Ваганская И.Ю., Разумная Т.В. Дубовая Л.И., Стрекозова И.Л. и др.* Аэрофиллин в комплексном лечении пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Ліки Укр., 2009, №18 (36), - С. 103-104.
21. *Викторов А.П.* Побочное действие антиревматических лекарственных средств и целесообразность применения некоторых из них / Матер. Укр. ревматолог. школы, К.: Четверта хвиля, 2002, - С. 65-83.
22. *Войтенко С.А.* Сравнительная оценка клинической эффективности применения тайленда и интала у детей, больных бронхиальной астмой средней и легкой тяжести / Мед. сегодня и завтра, 2000, №4, - С. 80-83.
23. *Волосовец А.П., Кривоустов С.П.* Современные подходы к фармакологическому контролю лихорадки в педиатрической практике (опыт применения препарата найз (нимесулид) у детей) / Сб. статей, Киев, 2003, - С. 5-7.
24. *Гавалов С.М., Кухтинова Н.В.* Опыт лечения бронхиальной астмы у детей / Росс. педиатр. ж., 1999, №5, - С.54-57.
25. *Ганичева Н.П., Ашерова И.К., Тараканова В.Р., Кузина Е.П. и др.* Пути совершенствования профилактики и терапии хронического бронхита у детей / Матер. V Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 1998, – С. 263.
26. *Генне Н.А.* Основные направления терапии при бронхиальной астме у детей / Леч. врач, 2000, №4, - С. 35-39.

27. *Генне Н.А., Коганов С.Ю.* Основные задачи и цели национальной программы «Бронхиальная астма у детей» / Аллергология, 1998, №1, - С. 4-7.
28. *Генне Н.А., Малахов А.Б.* Муколітичні і протикашльові засоби у практиці педіатра / Дитяч. лікар, - 1999, №4, - С. 42-45.
29. *Генне Н.А., Снегоцька М.М.* Кашель у дітей. Посібник для лікарів, М., 2007, - 16с.
30. *Генне Н.А., Карпушкина А.В., Добровольская С.А., Климова Е.Ф.* Эффективность бронхосана у детей с различными бронхо-легочными заболеваниями / Росс. вестник перинатол. и педиатр., 1999, 44, №1, -С. 37-40.
31. *Генне Н.А., Карпушкина А.В., Снегоцкая М.М., Васудеван А.К.* Антигистаминные препараты в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей / Росс. педиатр. ж., 2000, №2. – С. 55-59.
32. *Гланц О.* Медико-биологическая статистика / Перев. с англ. М.: Практика, 1998. – 459 с. (С. 105-107).
33. *Гончарук С.Ф., Волошина Е.В., Касьяненко Л.В.* Эффективность назначения антилейкотриеновых препаратов в базисной терапии больных бронхиальной астмой детей / «Лекарства - человеку», XV юбил. н-пр. конф. с международным участием, Харьков, НФаУ, 2008, - С. 45-46.
34. *Губарева Л.И., Посохина В.В.* Динамика традиционного лечения алкогользависимых больных на фоне приема экстракта солодки /

- Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т.7, ч.1, - С. 1669-1670.
35. *Гурин В.Н., Гурин А.Ф.* Фармакологический анализ участия пуринергических механизмов в системе регуляции теплообмена и дыхания / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофармак. и биол. наркол., 2007, т.7, ч.1, - С. 1671.
36. *Дежнева Л.П., Кузнецова Л.С., Ковтун Е.В.* Разработка состава и технологий сиропов для педиатрической практики / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл. М., 2009, - С. 692.
37. *Денисова М.Ф., Нікітіна Н.С., Дзюба І.П., Оболенцева Г.В. та ін.* Доклінічне вивчення нешкідливості лікарських засобів, призначених для застосування в педіатрії. Методичні рекомендації, Київ, 2002, - 27с.
38. *Дрикер М.Б., Ларионов Л.Л., Осипчук Д.О.* Стресспротективное действие ноотропных препаратов и их комбинаций с феназепамом / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 1, С. 1678.
39. *Дроговоз В.В., Зупанец І.А.* Сравнительный анализ фармакологического и клинического изучения фитокомпозиции просталад / Всеукр. конгресс «Сьогодні та майбутнє фармації», Харків, 2008, - С.387.
40. *Дубровская А.М.* Прогностическая значимость факторов, способствующих формированию бронхиальной астмы у детей, перенесших в первые годы жизни бронхообструктивный синдром любого генеза / Автореф. дисс. канд. мед.н., Челябинск, 2007, - 19с.

41. *Духанин А.С., Лукьянов С.В., Серeda Е.В., Луpина С.Ф., и др.* Оптимизация показаний к терапии препаратами теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом / Фарматека, 2001, №6, - С. 30-34.
42. *Есенжулова А.Б., Мавлюдова Н.М., Хайрулина З.С.* Клинико-фармакологическая эффективность препарата полиоксидоний у больных бронхиальной астмой средней тяжести / Матер. III съезда фармак. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 1, С. 1689.
43. *Жаркова Н.Е.* Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами / Русск. мед. ж., 2007, №22, - С. 1636.
44. *Зайцев А.А.* Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов / Леч. врач, 2008, №2, - С.16-18.
45. *Западнюк В.И.* Гериатрическая фармакология, Киев: Здоров'я, 1977, - С. 6-24.
46. *Захаревский А.С.* Влияние некоторых производных индола на нервную систему / Автореф. дисс. канд. мед. н., Минск, 1969. – 20с.
47. *Захарова Л.И., Ярцева И.Н.* Патогенетическое обоснование применения препаратов, опосредующих свое действие через систему циклических нуклеотидов, в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл.. М., 2009, - С. 381-385.



48. *Иванников Ю.Г., Жуков А.О., Парсагашвили Е.З.* Смертность от гриппа, ОРЗ и острой пневмонии как один из факторов, определяющих здоровье населения / Вестн. Росс. АМН – 1994, №9, - С. 44-48.
49. *Казак С.С., Прокопенко И.Г.* Сравнительная характеристика нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов и их применение в педиатрии / Педиатрія, акушерство та гінекологія, 2004, №3. – С. 28-30.
50. *Каримов С.А., Касумов М.Ю.* Влияние экстракта солодкового корня и паров тетрахлорэтилена на уровень некоторых медиаторов аминокислотного строения мозга молодых животных / Экспер. и клин. фармакол., 1998, 61, №3, - С. 54-56.
51. *Кравец Е.С.* Влияние ингаляций глюкокортикоидов на эндобронхиальную микрогемодициркуляцию у больных бронхиальной астмой / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т.7, ч.1, – С. 1717.
52. *Ковалев И.Е., Ковалева В.Л.* Путь иммунохимической функциональной системы гомеостаза в поиске фармакологических средств лечения болезней органов дыхания / Хим. фарм. ж., 1999, №9,-33. – С. 3-7.
53. *Ковалева В.Л.* Современные направления в разработке новых антиастматических и противовоспалительных лекарственных средств / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 1, - С. 1728-1729
54. *Ковалева В.Л., Небольсин В.Е., Зак И.С., Бобарсков Е.В. и др.* Эффективность новых отечественных препаратов – Будесонид -

- Эргохалер, Ингамин-Эргохалер и Астмазин – на модели неинфекционного воспаления легких / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 1, - С.1729.
55. *Коганов С.Ю., Розина Н.Н., Дрожжев М.Е., Генне Н.А.* Хроническая обструктивная патология легких как проблема пульмонологии детского возраста / Хр. обостр. болезни легких (под ред. А.Г. Чучалина), М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1998. – С. 479-501.
56. *Кожмяка А.И., Кандиба В.П., Вашева З.Г., Клименко В. А. та ін.* Порівняльна оцінка лікування бронхіальної астми у дітей / Ж. педіатрія, акушерство та гінекологія, 2000, №2, - С. 25-26.
57. *Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Голикова Е.В.* Применение анаферона детского у детей с бронхиальной астмой / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 1, - С.1739.
58. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Овсянникова Е.М.* Кашель у дітей. Протикашльові та відхаркувальні лікарські засоби в педіатричній практиці (посібник для лікарів), М, Посад, 2000, - 53с.
59. *Коровина Н.А., Овсянникова Е.М., Данилова Е.И.* Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (ереспала) у детей раннего возраста / Клин. фармак. и тер., 2001, №5. – С. 1-4.
60. *Кукес В.Г., Сычев Д.А.* Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков / Клин. фармак. и тер., 2002, №5. – С. 73-78.

61. *Ласиця О.І., Беш А.В.* Особливості фармакотерапії бронхіальної астми у підлітків / Фармацевт. вісник, 1999, №3. – С. 27-30.
62. *Ласиця О.И., Ласиця Т.С.* Бронхиальная астма в практике семейного врача. – Киев: ЗАО «Атлант UMS», 2001, т. 6-50, С.- 76.
63. *Лукьянов С.В., Духанин А.С., Белоусов Ю.Б., Серeda Е.В. и др.* Аденозиновая реакция у детей с бронхиальной астмой и влияние на нее терапии теофиллином / Клини. фармаколог. и тер., 1999, 8, №5. – С. 12-14.
64. *Лукьянов С.В., Духанин А.С., Серeda Е.В., Лукина О.Ф., Ревякина В.А.* Гистаминовый и альфа-адренергический рецепторы у детей с бронхообструктивными заболеваниями / Сб.-резюме II нац. конгр. по болезням орг. дых., М., 2001, т. 6-50, – с. 76.
65. *Мамчур В.И., Зленко Е.Т., Опрышко В.И., Коваленко Е.Ю. и др.* Оптимизация окислительно-антиоксидантного баланса как универсальное направление коррекции различных патологических состояний / Вестн. Винн. нац. мед. ун-та, 2007, 11 (212). – С. 789.
66. *Маркова О.В., Грабовская Ю.В., Моданова А.А., Старинова Г.Н.* Некоторые особенности течения внебольничной пневмонии у подростков / Экол. чел., 2000, №2. – С. 29-30.
67. *Маслова Н.Ф., Крамаренко Е.А., Литвинова Е.В., Долейко Н.В.* Исследование противоаллергического действия препарата L-ЦЕТ при анафилактическом шоке / «Лекарства – человеку», XXV юбил. н-пр. конф. с междунар. участием, Харьков, НФаУ, 2008, - С. 308-314.
68. *Машиковский М.Д.* Лекарственные средства. Пособие для врачей. М.: «Новая волна», 2008, изд. 15, - 1025 с.

69. *Мебельская В.А., Алешкин В.А., Воропаева Е.А., Афанасьев С.С. и др.* Изучение этиологии бронхо-легочной патологии у детей / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С. 176-177.
70. *Мерзлова Н.Б., Винокурова Л.Н., Селиванова Н.Я., Каржавина Л.И. и др.* Оценка эффективности и переносимости гомеопатических препаратов в комплексном лечении заболеваний органов дыхания / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С. 448.
71. *Мизерницкий Ю.Л.* Клинические варианты бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Материнство и детство, 1992, №6,7. – С. 18-22.
72. *Мурзагалиева А.Ж., Мавлюдова Н.М.* Влияние масла солодки на содержание витаминов А, Е и С в крови больных с локомоторной формой хронического бруцеллеза / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 2, - С.1866.
73. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», М., 2006, - С. 57-63.
74. *Нефедов А.А., Опрышко В.И., Куник А.В.* Анальгетическая и антиспастическая активность новой лекарственной комбинации / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 2, - С.1876.

75. *Оболенцева Г.В., Литвиненко В.И., Амосова А.С., Попова Т.П. и др.* Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки (обзор) / Хим.-фарм. ж., 1999, 33, №8, - С. 24-31.
76. *Овчаренко С.М., Акулова М.Н.* Влияние терапии одним комбинированным ингаляционным препаратом симбикортом у больных бронхиальной астмой / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С. 201.
77. *Огородова Л.М., Астафьева Н.Т.* Факторы риска астмы / Consillium medicum, 2001 (прилож.), - С. 4-8.
78. *Осипова Н.А.* Современная фармакотерапия боли: взгляд клинициста / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 2, - С.1884.
79. *Опрышко В.И., Мазур И.А., Мамчур В.И., Беленичев И.Ф., Марценюк В.П. и др.* Перспективы создания противосудорожных средств с нейропротекторным механизмом действия на основе фиксированных комбинаций / Всеукр. конгр. фармацевтов «Сьогодні та майбутнє фармації», Харків, 2008. С. 418.
80. *Павлова С.И., Сергеев А.В., Дмитриева Н.Б., Дибирова Г.О. и др.* Флавоноиды корня солодки подавляют мутаген-стимулируемую пролиферацию Т- и В-лимфоцитов / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 2, - С.1886.
81. *Парцалис Е.М.* Применение комбинированных аэрозолей в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей / Н.-пр. конф.

- педиатров России «Болезни органов дыхания у детей: диагностика, лечение, профилактика», М., 1999, - С. 105-106.
82. *Подплетняя Е.А., Мазур И.А., Каменская Л.А., Кучеренко Л.И.* Комбинированное применение индометацина и тиотриазолина – возможность повышения хондробезопасности НПВС / Матер. III съезда фармакол. России. Ж. психофарм. и биол. наркол., 2007, т. 7, ч. 2, - С.1900.
83. *Почивалов А.В.* Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих бронхитов и бронхиальной астмы у детей (Проблемы оптимизации диагностики, лечения и реабилитации) / Автореф. дисс. докт. мед. н., Воронеж, 1998. – 40 с.
84. *Пчелинцев И.Ф.* Спазмолитики: от клинической фармакологии до фармакотерапии / Леч. врач, 2008, №7, - С. 74-77.
85. *Прозорова Г.Г., Волкорезов И.А., Будневский А.В., Пашкова О.В.* Особенности терапии хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей патологией: акцент на безвредность / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С. 228.
86. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей / Наказ МОЗ України від 27.12.2005, №767.
87. *Прохоров Е.В.* Лихорадка у детей. Методические рекомендации. Донецк, 2005, - 24 с.

88. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ж. АМН СССР, 1979, т. 247, №6, - С. 1513-1516.
89. *Руднева Н.С., Бобков М.С., Стародубцева С.Б.* Частота встречаемости симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и атопического дерматита у детей, посещающих дошкольные учреждения г. Тула / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С. 237-238.
90. *Симонова О.И.* Синупрет при лечении хронического бронхита и хронического синусита у детей, больных муковисцидозом / Медикал-маркет, 1996, № 23(3) – С. 82-84.
91. *Самсыгина Г.А.* Противокашлевая терапия: рациональный выбор / В мире лекарств, 1999, №2. – С. 14-18.
92. *Самсыгина Г.А. (ред.).* Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста, - М., Миклош, 2006, - С. 187- 250.
93. *Саханова С.К., Берфалеева А.К.* Изучение ноотропной активности масла солодки в эксперименте / Сб. матер. XVII Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С.735.
94. *Середа Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К., Катасова Л.К. и др.* Лечение пороков развития легких и бронхов у детей / Русск. мед. ж., 1999, т.11 (93), - С. 510-514.
95. *Середа Е.В., Луконина О.Ф., Катасонова Л.К., Платонова М.М.* Роль аллергического компонента в механизме бронхиально-легочной

- обструкции при хронических бронхо-легочных заболеваниях у детей / Сб.- резюме II нац. Конгр. по болезням орг. дых., М., 2001, т. 11-14, С.318.
96. *Сергиенко Д.В.* Острый бронхит: проблемы, диагностика и лечение / Новости медиц. и фармац., 2009, №295. – С. 41-43.
97. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии, М., 2000, - 352 с.
98. *Скакун М.П., Олійник О.В.* Фармакотерапія хронічних обструктивних захворювань легенів / Методичні рекомендації, Київ, 2005, - 23с.
99. *Соколов С.Я.* Фитотерапия и фитофармакология. М.: Мединформагенство, 2000, - С. 315-319.
100. *Сосюра В.Х., Баяндина Г.Н., Шершевская А.Я.* Хронический бронхит у детей младшего возраста / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С.407.
101. *Стефанов О.В.* Доклінічне дослідження лікарських засобів / Методичні рекомендації (ред. О.В. Стефанов), Київ: «Авіцена», 2001, - С. 292-306.
102. *Суховатых Т.Н., Присевок Е.И.* Эффективность задитена при аллергических заболеваниях у детей / Здравоохр. Белор., - 1996, №4. – С. 38-40.
103. *Тарасова Г.Д.* Секретолитическое лечение при воспалении дыхательных путей в детском возрасте / Леч. врач, 2000, №1, - С. 35-37.



104. *Таточенко В.К.* Лечение обструктивных бронхитов и бронхиолитов детей раннего возраста / Методич. реком.. М.. 1990, - 25с.
105. *Таточенко В.К.* Бронхиты / Практическая пульмонология детского возраста) (под ред. В.К. Таточенко). М.: Мед., 2000, - С. 101-111.
106. *Творогова Т.М., Захарова И.М., Хинтинская М.С.* Опыт применения ингибиторов лейкотриенов в лечении бронхиальной астмы у детей / Русск. педиатр. ж., 2000, №3, - С. 69-70.
107. *Терешкина О.И.* Новый подход в оценке безопасности иприменения лекарственных средств в педиатрии / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С.746.
108. *Федосеев Г.Б., Жихарев С.С.* Основные механизмы защиты бронхиальной системы . Болезни органов дыхания (под ред. Н.Б. Путова). М., Медиц., 1989, т.1., - С. 112-143.
109. *Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Жихарев С.С. и др.* Терапевтические возможности дитэка у больных бронхиальной астмой / Тер. архив, 1995, №3, - С. 32-34.
110. *Фещенко Ю.И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Укр. пульм. ж., 2002, №1, - С. 5-9.
111. *Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горовенко Н.Г.* Хронические обструктивные заболевания легких, Киев, Морион, 2001, - 80с.

112. Федеральная программа «Хроническая обструктивная болезнь легких», М., 2004, - 295с.
113. *Фисенко В.П.* Безопасность и токсичность мультисимптоматических средств от простуды и гриппа в преддверии холодного сезона / Фармац. вестник, 2002, №28, - с.5-6.
114. *Царегородцева А.Д., Тоболина А.А.* Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Том 1: фармакотерапия в педиатрической пульмонологии (под ред. С.Ю. Коганова). М.: Медпрактика, 2002, гл.7, - С. 123-144.
115. *Чумак В.Т., Мальцев В.І., Морозов А.М., Парій В.Д. та ін.* Державний формуляр лікарських засобів. Київ: Моріон, 2009, - С. 156-188.
116. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких (под ред. А.Г. Чучалина), М.: ЗАО изд-во «Бином». 1998, - С. 11-26.
117. *Шаповалова В.А.* Паравит – новый комбинированный анальгетик-антипиретик для детей / Сб. матер. V Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл., М., 1998, С. 525.
118. *Шахгиреева М.Р., Башкина О.А., Рязанова В.С.* Структура заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем, в зависимости от возраста у детей / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, - С.314.
119. *Щука С.С.* Терапевтическая эффективность кетотифена у детей с обструктивным рецидивирующим бронхитом / Педиатрия (Россия), 1999, №4. – С. 73-75.

120. Юдина Л.В., Рачко Ю.В. Бронхиальная астма: от международных рекомендаций к реалиям жизни / Сб. матер. XVII Росс. нац. Конгр. «Человек и лекарство», Тез. докл., М., 2009, – С.314.
121. Bennett W.D., Zeman K.L., Foy C., Shaffer C.L. et al. Effect of aerosolized uridine 5'-triphosphate on mucociliary clearance in mild chronic bronchitis / Amer. J. Respir. Crit Care Med. 2001, V. 164, – P. 942-946.
122. Bianchi C. et al. Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells / Agent and Actions, 1990, V. 31, №3/4, P. 275-279.
123. Busse W. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma / J Allergy Clin. Immunol, 2001, V.108, – P. 184-190.
124. Carredu P., Zavattini G. Ambroxol in der Padiatrie Kontrollierte klinische studie gegen Acetylcystein / Asthma, Bronchitis, Emphysema, 1984, V.4, – P.23–26.
125. Castro R. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing / Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000, V. 162(4pt1), P. 1403-1406.
126. Chang T.W. The Pharmacological basis of anti-IgE therapy / Nature Biotechnol., 2000, V. 18, – P. 157-162.
127. Cook D., Guyatt G., Wong E., Goldstein R. et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 85-90.

128. *Costabel U.* Bronchial eosinophilia in exacerbation of bronchitis: an allergic profile of inflammation? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 3-4.

129. *Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Novikov V. et al.* Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Crit. Care Med.*, 2001, V. 164. P. 778–784.

130. *Dorow P. et al.* Influence of mucociliary clearance by theophylline ambroxol combination and by ambroxol in monotherapy / *Arzneimittelforschung*, 1988; V.38. – S.828–830.

131. *Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A.* Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V. 164, p. 1805–1809.

132. *Eid A.A., Jonescu A.A., Nixon L.S., Lewis-Jenkins V. et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, V. 164, p. 1414-1418.

133. *Ferreira I.M., Hazari M.S., Gutierrez C., Zamel N. et al.* Exhaled nitric oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of inhaled beclomethasone / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; V.164, P. 1012-1015.

134. *Gross N.J.* Anticholinergic therapy in obstructive airway disease. London, Franklin Scientific Publications, 1993. – P. 93-98.

135. *Heindl S., Lehnert M., Cree C.P., Hasenfuss G. et al.* Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.164, – P. 597–601.

136. *F.G. Hoppin Jr.* Hyperinflation and the (passive) chest wall / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V. 163. – P. 1042 - 1043.

137. *Juergens U.R., Dehenhardt V., Stober M., Vetter H.* New insights in the bronchodilatory and antiinflammatory mechanisms of action of theophylline / *Arzneim-Forsch.*, 1999, V.49, №8. – P. 694-698.

138. *Karpel J.P et al.* A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD / *Arzneim-Forsch.*, 1994, V.105, – P. 1089–1094.

139. *Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J.* Basic and Clinical Pharmacology. Publisher: McGraw-Hill Medical, 2009, V.11, – 1200 p.

140. *Le Parc J.M., Van Ganse E., Moore N., Wall R. et al.* Comparative tolerability of paracetamol, aspirin and ibuprofen for short-term analgesia in patients with musculoskeletal conditions: results in 4291 patients / *Clin. Rheumatol.*, 2002, Feb; 21(1), P. 28–31.

141. *McQuay H.J., Edwards J.E., Moore R.A.* Mechanism of action of anti-inflammatory drugs / *Am. J. Ther.* – 2000, – V. 9., – P. 179–187.

142. *Nahata M.C.* Pediatric drug formulations: A rate-limiting step / *Drug. Inf. J.*, 1999, 33, №2, P. 393-396.

143. *O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramol S. et al.* Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, – P. 365-371.

144. *O'Donnell D.E., Revall S.M., Webb K.A.* Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V. 164. – P. 770-777.

145. *O'Donnell D.E., Vodue N., Fispatrick M., Webb K.A.* Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease / *Eur. Respir. J.*, 2004, V.24. – P. 86-94.

146. *On L.S., Boonyongsunchai P, Webb S., Davies L. et al.* Function of pulmonary neuronal M<sub>2</sub>-muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.163. – P. 1320–1325.

147. *Otonello L., Arduino N., Bertolatto M. et al.* In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism / *Br. J. Pharmacol.*, 2003, V.40, №4., – P. 736-742.

148. *Prescott L.F.* Hepatotoxicity. In: *Paracetamol (Acetaminophen)* / *Crit. Bibliographic Rev.*, London: Taylor-Francis, 1996, – P. 285–351.

149. *Prieto A., Reyes E., Bernstein ED., Martinez B. et al.* Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (immunoferon) / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.163, – P. 1578-1583.

150. *Raffa R.B.* Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain / *J. Clin. Pharmacy and Therapeutics*, 2001, – V.26. – P. 257-264.

151. *Rennard SI, Anderson W. ZuWallack R, Broughton J. et al.* Use of a long-acting inhaled  $\beta_2$ -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001. – V.163. – P. 1087-1092.

152. *Sakao S., Tatsumi K., Igari H., Shino Y. et al.* Association of tumor necrosis factor  $\alpha$  gene promoter polymorphism with the presence of chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.163. – P. 420-422.

153. *Sin D.D., Tu J.V.* Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, – V.164. – P. 580-584.

154. *Tabak C., Arts I.C., Smit H.A., Heederik D. et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols and flavones: the MORGEN Study / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001. – V.164. – P. 61-64.

155. *Tanaka M., Niki M.* Therapeutic agents for respiratory diseasis / Пат. №2007/052588, WO, МПК A21D2/36, A23L1/30, A61K8/07, A61Q19/00 3. №JP2007/002237. Опубли. 26.11.2008.

156. *Tashkin D.P., Cooper C.B.* The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD / *Chest.*, 2004, V.125, P. 249–259.

157. *Tsukino M. et al.* Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance pulmonary disease / *Thorax*, 1998, V.53. – P. 269–273.

158. *Van den Boom G., Rutten-van Molema J., Tirimanna P.R., Van Schayck C.P. et al.* The cost effectiveness of early treatment with fluticasone propionate

250 mg twice a day in subjects with obstructive airway disease: results of the DIMCA program / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.164, – P. 2057-2066.

159. *Van Eeden S.F., Tan W.C., Suwa T., Mukae H. et al.* Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM<sub>10</sub>) / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, – V.164. – P. 826-830.

160. *Valters D.M., Breyse P.N., Wills-Karp M.* Ambient urban Baltimore particulate-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in mice / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, V.164. – P. 1438-1443.

161. *Van Noord J.A. et al.* Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium / *Eur. Respir. J.*, 2000, – V.15. – P. 878–885.

162. *Vestbo J.* Another piece of the inhaled corticosteroids-in-COPD puzzle / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001. – V.164. – 514-515.

163. *Wirtr H.R.W. et al.* Effects of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in alveolar type II cell in vitro / *Eur. Respir. J.*, 1998, V.175, S.28, abstr. 1213.

164. *Zhu J., Qiu Y.S., Majumbar S., Gamble E. et al.* Exacerbations of bronchitis: bronchial eosinophilia and gene expression for interleukin-4, interleukin-5, and eosinophil chemoattractants / *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001. – V.164. – P. 109-116.



165. *Zu Wallack R.L., Mahler D.A., Reilly D. et al.* Salmeterol Plus Theophylline Therapy in the Treatment of COPD / *Chest*, 2001, V.119, P. 1661-1670.