

Ефективне і безпечне лікування сухого кашлю – актуальна проблема загальнолікарської практики

Л.В. Хіміон, О.Б. Яценко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлені причини, характеристики та принципи лікування непродуктивного кашлю; представлено патогенетичне обґрунтування та клінічні аспекти застосування препарату Глаувент у комплексній терапії захворювань дихальної системи, що супроводжуються сухим непродуктивним кашлем.

Ключові слова: кашель, глауцин, Глаувент.

Статистичний аналіз причин звернення за лікарською допомогою свідчить, що до 30% звернень до лікаря загальної практики і більше половини всіх звернень батьків за допомогою до лікаря-педіатра пов'язані зі скаргами на кашель.

Кашель – це складна багатокомпонентна рефлекторна захисно-приспосувальна реакція організму, спрямована на виведення з дихальних шляхів сторонніх тіл і/або патологічного трахеобронхіального секрету і, таким чином, на збереження ефективного проведення повітряного струменя по дихальним шляхам.

Кашель виникає при механічному роздратуванні рецепторів носа, вух, задньої стінки глотки, трахеї, бронхів, плеври, діафрагми, перикарда і стравоходу. Вплив зовнішніх і внутрішніх факторів, таких, як коливання температури і вологості повітря, аерополітантів, тютюнового диму, назального слизу, мокротиння, запалення слизових оболонок дихальних шляхів та інші, призводять до формування рефлекторної дуги, що закінчується в «кашльовому» центрі довгастого мозку. У нормі кашель виконує захисну функцію, сприяючи виведенню з дихальних шляхів секрету, сторонніх тіл і подразнювальних речовин.

Кашель може бути проявом патологічного процесу, що вимагає уточнення його причини і підбору терапії.

За тривалістю кашель класифікують як гострий (<3 тиж) і хронічний (>8 тиж). Кашель тривалістю 3–8 тиж розглядають як підгострий. У рекомендаціях Американської колегії фахівців із захворювань органів грудної клітки (АССР) кашель після перенесеної гострої інфекції респіраторного тракту вважають постінфекційним при його тривалості 3–8 тиж.

За характером відділення секрету кашель може бути **продуктивний (вологий)** або **непродуктивний (сухий)**. Продуктивність або непродуктивність кашлю може залежати від багатьох причин. Це фазність перебігу захворювання, локалізація процесу тощо. Кашель вважають продуктивним при швидкості виділення мокротиння від 30 мл/24 год. Ця класифікація менш значуща для діагностики, ніж для симптоматичного лікування.

Основні причини різних варіантів кашлю наведено в таблиці.

Узвичаєно розцінювати кашель як легеневий симптом, проте необхідно пам'ятати, що існує більше 53 причин виникнення кашлю (Жаркова Н.Є., 2006). Для діагностики захворювання, що було причиною його виникнення, повинні враховуватися не тільки всі супутні симптоми і синдроми, виявлені у хворого, але й історія виникнення кашлю, епідеміологічне оточення пацієнта (Кузьменко Л.Г., 2005).

Непродуктивний кашель розвивається при хімічному, механічному або термічному подразненні дихальних шляхів (дим, пил), атрофічних процесах, часто повністю припиняється після усунення подразника. Механічними причинами можуть бути: сторонні тіла; тиск на повітроносні шляхи пухлин, аневризми розширеної аорти, збільшених медіастинальних лімфатичних вузлів, а також підтягування легеневої паренхіми при фіброзуючому процесі (ателектази, фібрози); патологічне подразнення рецепторів кашльового центру довгастого мозку (кашель центрального генезу). Непродуктивний кашель відзначають при кору, кашлюку, паракашлюку, респіраторних хламідіозі і мікоплазмозі.

Походження кашлю можна визначити, аналізуючи його характер. Так, за характером сухого кашлю виділяють:

- «гавкаючий кашель» зі стенотичним диханням і зміною голосу – при стенозуючому ларинготрахеїті (дифтерія, флегмонозний ларингіт, набряк гортані, рак гортані тощо);
- завзятий сухий кашель у 2–3 кашльових поштовхи з паузами – при хронічних ринофарингітах (алергійному вазомоторному риніті, атрофічному фарингіті, синуситі, аденоїдиті);
- різкий кашель – при гострому трахеобронхіті, плевриті;
- дрібне, часте покашлювання, характерне для роздратування плеври;
- конвульсивний (судомний) кашель з поштовхами, які швидко настають один за одним, перериваються

Таблиця

Причини різних варіантів кашлю

Кашель	Гострий	Хронічний
Продуктивний	Гострий бронхіт, гострий бронхіоліт, пневмонія.	ХОЗЛ, бронхоектази, бронхіальна астма (крім кашльового варіанта), туберкульоз легенів, рак бронхів, муковісцидоз, застійна лівошлуночкова недостатність, абсцес легені, стороннє тіло, що тривало знаходиться в дихальних шляхах.
Непродуктивний	Респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів (вірусні, мікоплазмові), алергійний риніт, гострий синусит, тромбоемболія легеневої артерії, сухий плеврит, зовнішній отит, пневмоторакс, аспірація стороннього тіла, вдихання подразнювальних речовин (дим, пил), перикардит.	Кашльовий варіант бронхіальної астми, ГЕРХ, хронічний риніт, хронічний синусит, інтерстиціальні захворювання легень (фіброзуючий альвеоліт, пневмоконіоз, саркоїдоз), застосування інгібіторів АПФ, невротичний кашель, кашлюк, об'ємні процеси в середостінні, рак легень.

гучним видихом, що призводить до блювання, – при кашлюку;

- бітональний непродуктивний кашель, що супроводжується утрудненням дихання, – при туморозному бронхоаденіті у дітей, стенозі трахеї;
- сухий рефлекторний кашель при подразненні рефлексогенних зон поза дихальними шляхами: наприклад, при захворюваннях зовнішнього слухового проходу («вушний кашель»);
- наполегливий кашель при дисемінованих і фіброзувальних процесах у легенях (туберкульоз, саркоїдоз, пневмоконіози, дифузні захворювання сполучної тканини тощо);
- надсадний сухий або малопродуктивний кашель – при патологічних процесах в окружності бронхів (здавлення пухлиною, лімфатичними вузлами, аневризмою аорти тощо);
- кашель на тлі свистячого дихання – при бронхіальній астмі;
- персистивний непродуктивний нічний «серцевий» кашель – при мітральному стенозі, лівошлуночковій недостатності;
- регулярно повторюваний кашель під час або ж відразу після їди – при грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикулах стравоходу, трахеостравохідній норіці, неврогенних розладах;
- кашель, пов'язаний зі зміною положення тіла, – при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, синдромі постназального затікання.

Патологічний сухий кашель найчастіше є симптомом гострої респіраторної інфекції, проте можливі й інші причини. Гострий кашель спостерігається при гострій інфекції респіраторного тракту, спричиненій респіраторно-синцитіальним вірусом, риновірусом, вірусами грипу, парагрипу, аденовірусами, респіраторним коронавірусом, метапневмавірусом (Morice A.H. et al., 2004).

У деяких випадках у раніше здорових осіб непродуктивний кашель після усунення інфекції верхніх дихальних шляхів може зберігатися значний проміжок часу, так званий постінфекційний кашель (Morice A.H. et al., 2004; 2006). Після перенесеного гострого бронхіту кашель також може зберігатися протягом декількох тижнів унаслідок підвищеної чутливості бронхів (Сінопальніков А.І., Клячкіна І.Л., 2004).

У більшості випадків сухого хронічного кашлю в імунікомпетентних пацієнтів, що не палять, без патологічних змін на рентгенограмі органів грудної клітки визначають три причини, які об'єднані терміном «патогенетична тріада хронічного кашлю». Це кашльовий варіант бронхіальної астми (24–59% випадків), синдром постназального затікання (41–58% випадків) і гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (21–41% випадків) (Яшина Л.О., Іщук С.Г., 2009). Кашель може бути єдиним симптомом цих захворювань (Morice A.H. et al., 2004). У «велику п'ятірку» найважливіших причин хронічного кашлю входять також хронічний бронхіт / хронічне обструктивне захворювання легень (у курців) і реакція на застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) (Сінопальніков А.І., Клячкіна І.Л., 2004).

Таким чином, аналіз та різноманітні характеристики кашлю як одного з симптомів ураження бронхолегеневої системи, що зустрічається найбільш часто, є додатковим інструментарієм у диференціальній діагностиці цих захворювань. Вибір лікарських препаратів, що впливають на різні характеристики кашлю, повинен визначатися тим, що кашель – не нозологічна одиниця, а симптом різноманітних захворювань, тому лікування власне кашлю повинно бути симптоматичним, диференційованими і

зберігати захисні фізіологічні механізми кашлю. При цьому рекомендовані препарати, що впливають на кашель, повинні мати достатній рівень ефективності згідно з принципами доказової медицини.

Найбільш ефективна етіотропна терапія кашлю, яка передбачає або усунення причини кашлю (відміна препаратів, що спричинюють кашель, усунення контакту з алергеном, відмова від куріння), або ліквідацію патологічного процесу, що став причиною кашлю (антибактеріальна терапія пневмонії та інших респіраторних інфекцій, терапія гастроєзофагеального рефлюксу, компенсація хронічної серцевої недостатності).

Принципова різниця в клінічних проявах при кашлі – наявність або відсутність відокремлюваного мокротиння (відповідно продуктивний або сухий кашель) – диктує необхідність диференційованого підходу до симптоматичного лікування. При виборі конкретного препарату необхідно враховувати особливості кашлю та основні терапевтичні завдання.

Сухий, нав'язливий кашель, при якому не спостерігається збільшення кількості бронхіального секрету, але виникає значний дискомфорт через наявність бронхоспазму та болю, що порушує сон і знижує якість життя пацієнта, вимагає обов'язкового симптоматичного лікування з призначенням протикашльових лікарських засобів. Вибір протикашльового препарату необхідно проводити індивідуально з урахуванням механізму дії, протикашльової активності препарату, ризику виникнення побічних ефектів, наявності супутньої патології та можливих протипоказань.

Дана група лікарських засобів розрізняється за терапевтичним впливом і представлена власне протикашльовими засобами центральної та периферійної дії, препаратами з опосередкованим протикашльовим ефектом і комбінованими препаратами.

В основі дії протикашльових препаратів з периферійною дією (феноксідазин, преноксідазин) лежить гальмування кашльового рефлексу за рахунок зниження чутливості рецепторів блукаючого нерва в трахеобронхіальному дереві. Усі протикашльові препарати центральної дії пригнічують збудливість кашльового центру в довгастому мозку, при цьому препарати центральної дії з наркотичним ефектом (кодеїн, морфін, діонін, декстрометорфан) мають вкрай обмежене застосування через небезпеку пригнічення дихального центру. У дітей до 2 років препарати центральної дії з наркотичним ефектом застосовувати не рекомендується, оскільки вони знижують чутливість дихального центру до двоокису вуглецю і можуть сприяти при передозуванні розвитку судом. При тривалому застосуванні вони можуть зумовлювати залежність. Можливо пригнічення функції митогливого епітелію.

Протикашльові препарати центральної дії з ненаркотичних ефектом (гладцин, бутамірат, окселадину цитрат та ін.) також знижують збудливість кашльового центру, але не знижують чутливості дихального центру та не зумовлюють звикання чи лікарської залежності.

Одними з найбільш ефективних лікарських засобів проти сухого кашлю є препарати на основі рослинного компонента гладцину, який зареєстрований в Україні під торговою назвою Глаувент (Софарма, Болгарія).

Гладцин – алкалоїд з надземної частини рослини *Glaucaium flavum Crantz* – ефективний протикашльовий ненаркотичний засіб центральної дії. Цей алкалоїд відомий ще з 1839 р., проте його біологічну активність майже не досліджували. Будучи з'єднанням апоморфінової групи, він дуже близький до алкалоїдів з ізохіноліновою структурою – морфіну та кодеїну, потужна протикашльова дія яких добре відома. Гладцин вибірково пригнічує кашльовий центр довгастого мозку і пов'язані з ним вищі нервові центри, не спри-

чинюючи при цьому, на відміну від наркотичних анальгетиків, пригнічення дихального центру, звикання і лікарської залежності; також не чинить гальмівного впливу на моторику кишечника (Софарма, 2001).

Застосування глауцину як протикашльового засобу в країнах Східної Європи почалося з 1967 р. (Ruhle K.H. et al., 1984). Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване дослідження за участю 38 пацієнтів з хронічним кашлем встановило ефективну протикашльову дію глауцину, порівняну з дією кодеїну (Dierckx P. et al., 1981). Подібні результати спостерігалися в подвійному сліпому дослідженні із застосуванням глауцину у формі сиропу в дозі 30 мг 3 рази на добу протягом 7 днів у 90 пацієнтів з гострим і хронічним кашлем, а також у відкритому дослідженні у 40 хворих, які отримували глауцин у формі капсул в дозі 30 мг 3 рази на добу протягом 28 днів. На відміну від застосування кодеїну, при застосуванні глауцину були відсутні небажані побічні реакції (Gastpar H. et al., 1984).

K.H. Ruhle і співавтори (1984) провели дослідження, яке встановило перевагу протикашльової дії глауцину (по 30 мг 3 рази на добу у формі сиропу) у порівнянні з декстрометорфаном у 24 пацієнтів. Відзначена добра переносимість глауцину на тлі значної кількості побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням декстрометорфану.

Результати дослідження S.R. Schuster і співавторів (1982) засвідчили відсутність розвитку лікарської залежності під час застосування глауцину.

Хімічна структура і особливості терапевтичного впливу глауцину досліджували різні групи вчених на різних експериментальних моделях.

Існують дані на користь поєданого протикашльового ефекту глауцину. За хімічною структурою цей алкалоїд являє собою похідне тетрагідроізохіноліну, структурно пов'язане з папаверином. Різні автори (Kukovetz & Poch, 1970; Van Inwegen et al., 1979) відзначали, що механізм дії багатьох похідних ізохіноліну, зокрема папаверину, включає інгібування ізоферментів фосфодіестерази (ФДЕ). Було визначено, що ФДЕ циклічних нуклеотидів є важливою мішенню, чутливою до лікувальної дії селективних або змішаних інгібіторів (Torphy, 1998), що пояснює її виражені бронходилатувальні та протизапальні властивості. ФДЕ-4 є основним ізоферментом, присутнім в поліморфноядерних лейкоцитах людини. Її інгібування приводить до підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату і подальшого інгібування низки функціональних відповідей (Schudt et al., 1991). У результаті підвищення рівня циклічного аденозинмонофосфату стимулюється процес фосфорилювання білків з подальшим інгібуванням прозапальних клітин і медіаторів, а також придушенням фіброзу. У цілому інгібування ФДЕ має протизапальну дію, причому специфічно впливає на основні механізми запалення в дихальних шляхах: практично всі клітини, що беруть участь у запаленні дихальних шляхів, містять ізофермент ФДЕ-4.

Механізм інгібування глауцином активності ФДЕ-4 був охарактеризований у двох незалежних дослідженнях. Отримані аналогічні результати, свідчили про те, що алкалоїд діяв як неконкурентний інгібітор. Установлено, що глауцин є селективним інгібітором ФДЕ-4 в тканині бронхів і гранулоцитах людини (Ivorra et al., 1992). Відповідно до результатів досліджень, глауцин інгібував різні функціональні відповіді активованих поліморфноядерних лейкоцитів людини. Значення сили дії глауцину як інгібітору вироблення супероксиду, еластази, сигналу (Ca_2^+) та агрегації тромбоцитів були лише на два порядки нижче, ніж його сила дії в якості інгібітору ФДЕ-4. Перераховані ефекти сприяють зменшенню оксидативного стресу, спазму, а також інших небажаних явищ, які пов'язані із запаленням і погіршують перебіг захворювання. Аналогічні відмінності сили дії спостерігалися

у інгібіторів ФДЕ-4 другого покоління (Souness et al., 1995; Barnette et al., 1998).

Додаткові дослідження *in vitro* фармакологічного профілю різних алкалоїдів ізохіноліну продемонстрували, що глауцин також є неселективним α -адреноблокатором і блокує вхід іонів Ca_2^+ в аорті щурів (Ivorra et al., 1992; Orallo et al., 1993).

Вплив алкалоїду на транспорт іонів Ca_2^+ свідчить про те, що він чинить значні внутрішньоклітинні ефекти і впливає на мембрану клітини, блокуючи кальцієві канали. Крім того, розслаблення бронхів, що викликається глауцином, можна пояснити його блокуючими властивостями на ділянці бензотіазепіну кальцієвих каналів. Клітини гладком'язової тканини дихальних шляхів мають потенціалзалежні кальцієві канали, які чутливі до антагоністів Ca_2^+ , і ці блокатори, включаючи дилтіазем, інгібують спонтанний тонус гладком'язових тканин (Cortijo et al., 1997).

У комплексному дослідженні *in vitro* на експериментальній моделі гладком'язової тканини дихальних шляхів і поліморфноядерних лейкоцитів людини (J. Cortijo, V. Villagrana, R. Pons et al., 1999) встановлено бронхорозширювальні та протизапальні властивості алкалоїду глауцину.

На тлі застосування глауцину в інгаляційній формі R. Pons і співавтори (2000) в експерименті відзначали зниження бронхіальної реактивності при проведенні тестів з алергенами (Прозорова В.К., 2007).

Болгарськими вченими R. Nikolov і M. Peneva (1978) описано слабковиражену знеболювальну та протизапальну дію глауцину (Рожаец В.В., 2004).

Глауцину гідробромід, маючи слабкі адреноблокувальні властивості, може знижувати артеріальний тиск (Рожаец В.В., 2004; Прозорова В.К., 2007).

Таким чином, глауцин має виражену протикашльову дію, яка за силою і характером подібна дії кодеїну, при цьому не пригнічує дихання при різних захворюваннях легенів. Препарат має протизапальний ефект і властивість пригнічувати процеси фіброзу в бронхах, які пов'язані з інгібуванням ФДЕ-4. Вплив алкалоїду на транспорт іонів Ca_2^+ призводить до розслаблювальної дії на бронхи. Окрім того, в цілій низці досліджень встановлено, що даний алкалоїд добре переноситься і не індукуює лікарську залежність.

Слід зазначити, що придушення кашлю доцільно тільки в тих випадках, коли немає збільшення кількості бронхіального секрету, а також \ потреба у зменшенні частоти та інтенсивності кашлю. У даному контексті слід згадати про кашель, спричинений захворюваннями верхніх дихальних шляхів (фарингіти, трахеїти, назофарингіти). Ці стани зумовлюють необхідність призначення протикашльових засобів, що мають спазмолітичну і анальгезивну дію. Кашель посилює запалення та подразнення, больові відчуття і при відсутності адекватного лікування може тривати значний час та спричинювати ускладнення. У таких випадках протикашльові препарати показані ще до застосування етіотропного лікування з метою купірувати симптоми кашлю.

Протикашльовий препарат центральної дії, створений на основі алкалоїду глауцину, – вкриті оболонкою таблетки Глауверт – рекомендується для застосування при кашлі, спричиненому запальними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Даний препарат показаний при гострих формах захворювань бронхів, легенів, спастичних бронхітах, трахеобронхітах як у дорослих, так і у дітей. Препарат ефективно і безпечно комбінується при застосуванні із препаратами стандартної терапії гострих бронхітів, ларингітів, трахеїтів; справляє протикашльову, спазмолітичну, протизапальну дію, що дозволяє комплексно впливати на стан слизової оболонки бронхів, бронхоспазм та кашльовий центр для максимально швидкого і безпечного лікування непродуктивного кашлю, спричиненого запаленням слизової оболонки верхніх дихальних шляхів.

Эффективное и безопасное лечение сухого кашля – актуальная проблема общеврачебной практики
Л.В. Химион, О.Б. Яценко

Effective and safe treatment of the dry cough – actual problem of the general practice.
L. Khimion, O. Yashchenko

В статье рассмотрены причины, характеристики и принципы лечения непродуктивного кашля; представлено патогенетическое обоснование и клинические аспекты применения препарата Глауwent в комплексной терапии заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся сухим непродуктивным кашлем.

The causes, features and treatment principals of the non-productive cough is described in the article; the pathogenetic basis and clinical aspects of the Glauwent use in complex therapy of the respiratory tract diseases with dry non-productive cough.

Ключевые слова: кашель, глауцин, Глауwent.

Key words: cough, glaucyn, Glauwent.

Сведения об авторах

Химион Людмила Викторовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

Яценко Оксана Борисовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабушкина А.В. Бронхолитин® – безопасность и эффективность, проверенные временем / Бабушкина А.В. //Український медичний часопис. – 2010. – № 1. – С. 53–56.
2. Бабушкина А.В. Вопросы диагностики и терапии непродуктивного кашля / Бабушкина А.В. //Український медичний часопис. – 2010. – № 5 (79). – С. 104–108.
3. Бунятян Н.Д., Утешев Д.Б., Свириденко А.В. (2010) Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики. Русский медицинский журнал (РМЖ), 18 (18): 1145–1149.
4. Викторов А.П. Бронхолитин: итоги трех десятилетий медицинского применения / А.П. Викторов // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 2–4.
5. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. (2003) Кашляющий больной. Consilium Medicum, 5 (10): 552–557.
6. Делягин В.М. (2008) Кашель, тактика врача и выбор препарата. Русский медицинский журнал (РМЖ), 3: 129–132.
7. Жаркова Н.Е. (2006) Кашель: причины, диагностика, лечение. Русский медицинский журнал (РМЖ), 14(16): 1171–1174.
8. Компендиум 2009 – лекарственные препараты (2009) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). – К.: МОРИОН. – С. Л-218–Л-219 (<http://www.compendium.com.ua/info/135366/sopharma/bronkholitin-sup-sup>).
9. Крамарев С.А. Дифференцированный подход к лечению кашля / С.А. Крамарев // Здоровье ребенка. – 2013. – № 6 (49).
10. Овчаренко Л.С. Кашель при хворобах органів дихання удітей. Діагностика, лікування / Л.С. Овчаренко, А.О. Вертегел, І.В. Самохін. – Запоріжжя: Дике поле, 2012. – 116 с.
11. Орлов В.В. (2007) Бронхолитин – скрытые возможности хорошо известных препаратов. – Мед. вест., 38–39 (423–424);
12. Прозорова В.К. Клиническая фармакология бронхолитина / В.К. Прозорова // Фарматека. – 2007. – № 17 (151).
13. Рожанец В.В. (2004) Мачек желтый (Glaucium fl avum). Наркология, 5: 69–72.
14. Солошенко О.С. (2010) Компания «Софарма» – показательное выступление на «Панацее-2010». Ежегодник АПТЕКА, 38(759): 2 (<http://www.apteka.ua/article/54807>).
15. Софарма (2001) Глауwent – эффективный противокашлевый препарат. Провизор, 21 (<http://www.provisor.com.ua/archive/2001/N21/art-40.pdf>).
16. Яшина Л.А., Ищук С.Г. (2009) Диагностические подходы при синдроме хронического кашля. Здоров'я України, 2(1): 11–12.
17. Cort? o J., Villagra V., Pons R. et al. (1999) Bronchodilator and anti-inflammatory activities of glaucine: in vitro studies in human airway smooth muscle and polymorphonuclear leukocytes. Br. J. Pharmacol., 127(7): 1641–1651.
18. Dierckx P., Leblanc G., Decoster A., Criscuolo D. (1981) Double-blind study of glaucine in chronic cough. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 19(9).
19. Ivorra M.D., Lugnier C., Schott C. et al. (1992) Multiple actions of glaucine on cyclic nucleotide phosphodiesterases, alpha 1-adrenoceptor. J. Pharmacol., 397(1): 187–195.
20. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. (2007) ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J., 29(6): 1256–1276.
21. Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R. et al.; ERS Task Force (2004) The diagnosis and management of chronic cough. Eur. Respir. J., 24(3): 481–492.
22. Morice A.H., McGarvey L., Pavord I.; British Thoracic Society Cough Guideline Group (2006) Recommendations for the management of cough in adults. Thorax, 61(Suppl. 1): i1–i24. N-carbethoxyseco glaucine in rats. Br. J. Pharmacol., 114 (7): 1419–1427.
23. Nikolov R., Peneva M. (1978) Analgetic and anti-inflammatory action of glaucine. Eksp. Med. Morfol., 17 (4): 190–194.
24. Orallo F., Fernandez Alzueta A., CamposToimil M., Calleja J.M. (1995) Study of the in vivo and in vitro cardiovascular effects of (+)-glaucine and Pharmacol., 17 (5): 521–524.
25. Ca2+ (2000) Effects of inhaled glaucine on pulmonary responses to antigen – sensitized guinea pigs. Eur. Redpath J.B., Pleuvry B.J. (1982) Doubleblind comparison of the respiratory and sedative effects of codeine phosphate and (+/-)-glaucine phosphate in human volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol., 14(4): 555–558.
26. Ruhle K.H., Criscuolo D., Dieterich H.A. et al. (1984) Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents. Br. J. Clin.

Статья поступила в редакцию 18.02.2015