

УДК 616.24-002-085.2

Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии

И.В. Смоленов, Я.Г. Алексеева, Н.А. Смирнов

Волгоградская государственная медицинская академия, Волгоград, Россия

В обзоре представлен анализ эффективности и целесообразности применения неантибактериальных средств в лечении внебольничных пневмоний. Показано, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные, обосновывающие целесообразность назначения иммуномодуляторов, биогенных стимуляторов, витаминов, антигистаминных препаратов, а также длительного применения нестероидных противовоспалительных средств при лечении пневмоний. Эффективность и безопасность большинства из них не подтверждены резуль-

татами рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований и требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем добавление этих препаратов к адекватной антибиотикотерапии существенно увеличивает стоимость лечения, повышает риск развития нежелательных лекарственных явлений и снижает комплаентность.

Ключевые слова: пневмония, иммуномодуляторы, биогенные стимуляторы, витамины, антигистаминные препараты, нестероидные противовоспалительные средства.

The Role of Non-Antimicrobial Drugs in the Treatment of Pneumonia

I.V. Smolenov, Ya.G. Alekseeva, N.A. Smirnov

Volgograd State Medical Academy, Volgograd, Russia

In the present review the analysis of the efficacy and appropriateness of the use of non-antimicrobial medications in the treatment of community-acquired pneumonia is presented. It is shown, that at the present time there is no convincing data that can prove the expediency of use of immunomodulators, biogenic stimulators, vitamins, antihistamine and non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of pneumonia. The efficacy and safety of the vast majority of above drug are

not confirmed by the well designed randomized multicenter studies and require further investigation. At the same time the addition of non-antimicrobials to the adequate antimicrobial therapy leads to significant increase of the cost of therapy, enhance risk of adverse reactions and decrease of compliance.

Key words: pneumonia, immunomodulators, biogenic stimulators, vitamins, antihistamines, non-steroid anti-inflammatory drugs.

Пневмония является одной из наиболее частых инфекционных болезней, занимающей 4-е место в структуре причин смертности. Летальность при

данной патологии составляет около 1% у амбулаторных пациентов, достигая 20–30% в отделениях интенсивной терапии [1, 2]. Несмотря на наличие в арсенале врача большого количества современных высокоэффективных антибактериальных средств, пока нет единого мнения относительно тактики лечения пациентов с пневмонией [3–6].

В последние годы большое внимание уделялось разработке современных стандартов лечения пневмонии [7–12]. Однако в различных национальных

Контактный адрес:

И.В. Смоленов

400066, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Волгоградская государственная медицинская академия

Тел.: (8442) 43-61-72, 43-30-60

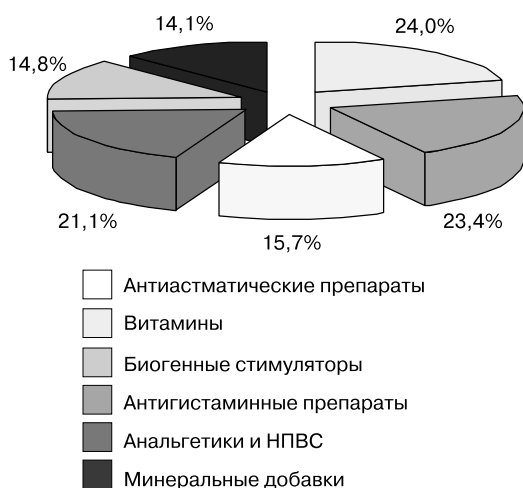
Эл. почта: siv@avtlg.ru

рекомендациях [9–12] подробно освещены лишь принципы антибактериальной терапии пневмонии. При этом антибиотикотерапия, являясь этиотропной, направлена исключительно на эрадикацию возбудителя, но не способна быстро и полностью устранить клинические проявления болезни, такие, как легочные симптомы и интоксикационный синдром.

Поэтому, несмотря на отсутствие единого мнения относительно целесообразности применения средств с другими (неантимикробными) механизмами действия, большинство врачей при лечении пневмонии продолжает использовать разнообразные *неантибактериальные препараты* (см. рисунок), такие, как витамины (24%), антигистаминные (23,4%) и антиастматические средства (15,7%), анальгетики и *нестероидные противовоспалительные средства* – НПВС (14,9 и 6,2% соответственно), биогенные стимуляторы (14,8%) и минеральные добавки (14,1%) [13].

Предполагается, что неантибактериальные препараты, не воздействуя на инфекционный процесс, уменьшают воспалительные изменения, улучшают перфузию легких, микроциркуляцию и лимфоотток, функцию механизмов местной бронхопульмональной защиты, способствуют восстановлению дренажной функции бронхов, нормализации тонуса бронхиальной мускулатуры, а также оказывают дезинтоксикационное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [2, 14].

С этой точки зрения включение этих препаратов в схемы лечения больных с внебольничной пневмонией часто считается патогенетически обоснованным [1].



Структура применения неантибактериальных препаратов при пневмонии [13]

Целью данной статьи является анализ эффективности и обоснование целесообразности применения неантибактериальных средств в лечении внебольничной пневмонии с позиций *доказательной медицины*.

Для реализации поставленной цели были проанализированы результаты сравнительных клинических исследований, посвященных роли неантибактериальных средств в лечении пневмонии и отвечающих методологическим требованиям, предъявляемым к доказательным исследованиям в медицине (рандомизированные двойные слепые контролируемые многоцентровые исследования с адекватной статистической обработкой полученных данных). Изучались результаты метаанализов, обзоры и статьи, представленные в медицинских базах данных PubMed, Cochrane Library, UpToDate.

При изучении эффективности неантибактериальной терапии оценивали, насколько добавление того или иного препарата с неантибактериальной активностью к адекватной антибактериальной терапии способно изменить течение пневмонии. Оценивалось влияние терапии на такие показатели, как длительность сохранения симптомов болезни, продолжительность пребывания в стационаре, сроки рентгенологического разрешения, частота развития осложнений, летальность.

Иммуномодуляторы и биогенные стимуляторы

Эффективность иммунного ответа при пневмонии зависит от активации и привлечения в очаг воспаления лейкоцитов, прежде всего мононуклеарных фагоцитов. Легочные макрофаги активно фагоцитируют чужеродный материал, вырабатывают хемокины для иммунокомпетентных клеток, участвуют в гуморальном и клеточном иммунитете, регуляции функции лимфоцитов и других клеток [15, 16].

В развитии и разрешении воспалительного процесса в легких участвуют различные цитокины: *гранулоцитарный колониестимулирующий фактор* (Г-КСФ), *макрофагальный колониестимулирующий фактор*, *фактор некроза опухолей α* (ФНО-α), *интерлейкины* (ИЛ-3, ИЛ-10, ИЛ-12), хемокины, *интерферон γ* (ИНФ-γ), влияющие на функциональную активность лейкоцитов (регуляция хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной активности) [16, 17, 18].

Нарушения иммунологической реактивности являются важнейшим звеном патогенеза пневмонии и одной из ведущих причин затяжного течения болезни [18]. Как правило, пневмония протекает на фоне снижения активности НК-клеток, Т-супрессоров, Т-хелперов и фагоцитарной функции нейтрофилов [16].

Расстройства иммунитета, свойственные пациентам с тяжелым течением пневмонии, побуждают исследователей к поиску иммунологических подходов к ее терапии.

Однако среди всех иммуномодулирующих препаратов только для Г-КСФ доказана клиническая эффективность в лечении пневмонии [19, 20]. Применение Г-КСФ (*filgrastim*) стимулирует продукцию и функциональную активность нейтрофилов у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе не имеющих нейтропении [20].

Установлено, что назначение филграстима в дозе 300 мкг/сут (10 дней) приводит к 3-кратному возрастанию уровня лейкоцитов в периферической крови, ускорению рентгенологического разрешения пневмонии, уменьшению частоты осложнений (развития эмпиемы плевры, респираторного дистресс-синдрома, ДВС-синдрома) [20]. При этом достоверного влияния на время разрешения болезни, длительность стационарного лечения и летальность не выявлено.

Проходят клинические испытания ФНО- α , ИЛ-3, ИЛ-10, ИЛ-12, хемокины, ИНФ- γ , антиполисахаридные антитела и антитела к цитокинам [16]. При изучении на лабораторных животных многие цитокины продемонстрировали способность увеличивать хемотаксис лейкоцитов и альвеолярных макрофагов к очагу воспаления легочной ткани и стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток и фибробластов [16].

Есть мнение, что применение синтетических цитокинов у пациентов с бактериальной пневмонией позволит улучшить ее течение и снизить летальность [16]. Однако данные рандомизированных исследований эффективности подобных препаратов у пациентов с пневмонией отсутствуют.

В определенных случаях у пациентов с септическими состояниями эффективным оказывается внутривенное введение препаратов иммуноглобулинов А, М и G. Так, внутривенное назначение препаратов IgG и IgM (*pentaglobin*) при тяжелом течении бактериальных инфекций позволяет улучшить результаты лечения и повысить выживаемость больных [21]. Однако большинство исследователей не рассматривает пневмонию в качестве показания для внутривенного применения иммуноглобулинов.

В некоторых отечественных руководствах [2, 14] с целью иммунокоррекции при пневмонии рекомендуется включать в лечение различные иммуномодуляторы, в том числе *левамизол*, *продигиозан*, *сальмосан*, *тимические пептиды* (Т-активин, тималин, тимоптин), *пентоксил*, *анабол*, *нуклеинат натрия*, *зиксорин*, *диуцифон*, *адаптогены* (элеутерококк, женьшень, лимонник китайский, сапарал),

иммуноглобулин для внутримышечного применения, *интерфероны*, *лизоцим* и т. д.

Однако подавляющее большинство этих препаратов не прошло адекватных клинических исследований. Эффективность препаратов оценивалась главным образом по изменению показателей иммунологического статуса. При этом влияние терапии этими препаратами на другие показатели эффективности (длительность сохранения симптомов, рентгенологическую динамику и др.) не изучалось.

Некоторые считают, что применение средств «малой биологической стимуляции» (*экстракт алоэ*, *ФиБС* и др.) способствует повышению неспецифической резистентности организма и сокращению сроков рентгенологического разрешения пневмонии [2]. Применение экстракта алоэ у мышей с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, значительно повышает устойчивость к инфекции, что позволяет повысить противoinфекционную активность терапии. [22]. Однако в изучаемых базах данных сообщения о клинической эффективности биогенных стимуляторов у пациентов с пневмонией, подтвержденные результатами рандомизированных контролируемых исследований, отсутствуют.

Таким образом, возможно, что включение в комплексную терапию пневмонии иммуномодуляторов с доказанной клинической эффективностью позволит ограничить воспалительные повреждения легких, возникающие под воздействием патогенной микрофлоры, и улучшить результаты лечения пневмонии [16]. Но в то же время применение иммуномодуляторов с недоказанной клинической эффективностью может принести не только пользу, но и нанести существенный вред здоровью, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований для определения места препаратов этого класса в лечении больных пневмонией [23].

Витамины

Витамины и поливитаминные комплексы являются одной из часто назначаемых групп лекарственных препаратов при лечении инфекций дыхательных путей. Предполагается, что назначение высоких доз витаминов, в частности *витамина С*, позволяет уменьшить степень активации процессов перекисного окисления липидов, образования свободных радикалов, приводящих к повреждению мембран бронхопульмональной системы [14, 24]. Имеются предположения о способности витамина С снижать длительность инфекций дыхательных путей [25].

В то же время доказана лишь способность высоких доз аскорбиновой кислоты, принимаемой при первых симптомах *острой респираторной*

вирусной инфекции (ОРВИ), сокращать длительность болезни [25].

Установлено, что длительное назначение высоких доз витамина С в качестве добавок к пище не предотвращает развитие ОРВИ [25]. Также отсутствуют доказательные данные, свидетельствующие о влиянии витамина С на риск возникновения и тяжесть течения бактериальных инфекций, в частности пневмонии.

Другое обсуждаемое направление терапии острых инфекций нижних дыхательных путей – коррекция дефицита витаминов [26–29]. Результаты нескольких исследований, проведенных главным образом в развивающихся странах, продемонстрировали, что у детей с острой пневмонией снижается уровень циркулирующего в крови *витамина А*. Однако корреляции между исходной тяжестью течения болезни и степенью дефицита витамина А не выявлено [26]. Высказано предположение, что применение высоких доз витамина А может ускорить выздоровление детей с внебольничной пневмонией и сократить сроки их госпитального лечения [26–27].

Клинические исследования свидетельствуют о том, что дополнительное назначение высоких доз витамина А детям с внебольничной пневмонией достоверно не влияет на длительность болезни [27] и продолжительность госпитального лечения [26, 28, 29].

Однако анализ результатов исследований выявил и некоторые противоречия. Так, в одних исследованиях продемонстрировано, что применение витамина А усугубляет признаки дыхательной недостаточности (дополнительное снижение напряжения кислорода в артериальной крови), способствует более выраженному участию дыхательной мускулатуры в акте дыхания, увеличению потребности в дополнительной респираторной терапии [26].

В одной из работ показано уменьшение частоты лихорадки начиная с 3-х суток лечения у детей, получавших высокие дозы витамина А, после госпитализации [27]. Другие авторы указывают на отсутствие влияния приема витамина А на выраженность респираторных симптомов [29], частоту дыхания [28], средние сроки нормализации температуры тела [28, 29], динамику рентгенологических изменений [26], летальность и частоту развития нежелательных лекарственных явлений [26, 27]. Некоторые исследователи отмечают, что назначение высоких доз витамина А детям с пневмонией снижает риск неэффективности эмпирической антибактериальной терапии [27].

Таким образом, в настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что применение витамина А при лечении инфекций

нижних дыхательных путей приводит к изменению течения пневмонии [26–30].

Антигистаминные препараты

Роль и место *антигистаминных препаратов* в фармакотерапии инфекционных болезней дыхательных путей требуют уточнения.

Обладая антихолинергическим действием, антигистаминные препараты первого поколения (*дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин, ципрогептадин, прометазин* и др.) уменьшают продукцию слизи [31], что позволяет предположить их эффективность при ринорее, обусловленной аллергическим или инфекционным ринитом.

Кроме того, применение препаратов этой группы способствует подавлению кашля, что наиболее характерно для дифенгидрамина [31]. Это свойство антагонистов H_1 -рецепторов первого поколения реализуется за счет непосредственного действия на кашлевой центр [31].

Имеются сообщения, что добавление антигистаминных препаратов первого поколения (*оксатомид*) к противокашлевому средству (*декстрометорфану*) способствует уменьшению выраженности персистирующего кашля после перенесенных инфекций верхних дыхательных путей [32]. Однако данные, подтверждающие способность этих препаратов влиять на выраженность симптомов, в том числе на интенсивность кашля, у пациентов с пневмонией в анализируемых литературных источниках отсутствуют.

Установлено, что антигистаминные препараты первого поколения могут усилить бронхиальную обструкцию из-за увеличения вязкости мокроты [31]. Кроме того, частота и выраженность нежелательных лекарственных реакций (седативный эффект, ухудшение когнитивных функций и психомоторное возбуждение) не позволяют рассматривать антагонисты H_1 -рецепторов первого поколения как препараты выбора при лечении респираторных инфекций, в том числе пневмонии.

Убедительно доказана неспособность препаратов данной группы предотвращать развитие аллергических реакций при использовании других лекарственных средств, в частности *антибиотиков* [33].

Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства

Острая пневмония характеризуется формированием воспалительного инфильтрата, нарушением микроциркуляции в легочной ткани, которое продолжается даже после эрадикации возбудителя на фоне адекватной антибиотикотерапии. Ряд исследований подтверждает участие продуктов метабо-

лизма арахидоновой кислоты, в том числе простагландинов, в развитии нарушений микроциркуляции в легких и гипоксии при тяжелом течении бактериальной пневмонии [34].

Все сказанное расценивается как основание для проведения при пневмонии активной противовоспалительной терапии *нестероидными*, а в ряде случаев и *стероидными противовоспалительными средствами* [2, 14, 35]. Противовоспалительное действие НПВС обусловлено подавлением синтеза простагландинов, с которыми связано развитие основных клинических признаков воспаления – боли, отека, повышения температуры.

Кроме того, клинические эффекты НПВС могут быть обусловлены торможением перекисного окисления липидов, стабилизацией мембран лизосом, торможением агрегации нейтрофилов и нарушением высвобождения из них медиаторов воспаления, а также уменьшением образования АТФ, что приводит к снижению энергообеспечения воспалительной реакции [36, 37]. В связи с этим НПВС способствуют уменьшению воспалительного отека, улучшению микроциркуляции и более быстрому разрешению воспаления, а также оказывают жаропонижающее и анальгетическое действия.

Применение *индометацина* (1 мг/кг) на фоне тяжелой гипоксии при бактериальной пневмонии улучшает газовый состав крови (увеличение PaO_2 , респираторного индекса PaO_2/FiO_2) у половины исследуемых пациентов. Однако данные изменения статистически недостоверны и переменны [32]. Изменения других гемодинамических параметров на фоне приема НПВС не отмечалось.

Применение других НПВС, например *аспирина*, при пневмонии не приводило к значимому улучшению оксигенации крови в легких [32]. Кроме того, необходимо учитывать, что большинство НПВС при длительном применении оказывают умеренное иммуносупрессивное действие и способны подавлять фагоцитоз [36, 37].

Кроме того, НПВС, в том числе *парацетамол*, являются небезопасными препаратами. В последние годы появились данные о гепатотоксическом

действии парацетамола не только при его передозировании, но и при назначении в высоких терапевтических дозах или одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени (*глюкокортикоидов, фенобарбитала* и др.), а также у лиц, систематически употребляющих алкоголь [38]. При длительном приеме парацетамола (>500 мг/сут) вдвое увеличивается риск развития анальгетической нефропатии [39].

Таким образом, применение НПВС при пневмонии не должно быть длительным и оправданно лишь для достижения жаропонижающего и анальгетического эффектов.

Выводы

В настоящее время отсутствуют убедительные данные, обосновывающие целесообразность назначения иммуномодуляторов (за исключением Г-КСФ, препаратов IgG для внутривенного применения), биогенных стимуляторов, витаминов, антигистаминных препаратов, а также длительного применения НПВС и ненаркотических анальгетиков при лечении больных пневмонией. Эффективность и безопасность большинства из них не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований и требуют дальнейшего изучения, что не дает оснований рекомендовать их для лечения данной патологии.

Вместе с тем добавление этих препаратов к адекватной антибиотикотерапии существенно увеличивает стоимость терапии, повышает риск развития нежелательных лекарственных явлений и снижает приверженность больных к лечению.

Итак, антибиотикотерапия остается единственным научно обоснованным принципом лечения пневмонии. Дополнительное назначение лекарственных средств с неантибактериальным механизмом действия может быть оправданным лишь в ситуациях, при которых эффективность этих препаратов доказана (подтвержденные иммунные нарушения, выраженная лихорадка, наличие болевого синдрома и т. д.).

Литература

1. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население). Под ред. А.Г. Чучалина. М; 1999.
2. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей. Под ред. Н.Р. Палеева. Т. 2. Частная пульмонология. М: Медицина; 1989. с. 70-102.
3. Яковлев С.В. Антибактериальная терапия пневмоний. Пульмонология 1997 (Приложение). с. 49-57.
4. Яковлев С. В. Антибактериальная терапия осложненной пневмонии. Consilium medicum 2001; 3(3):142-8.
5. Neu N.C., Sabath L.D. Criteria for selecting oral antibiotic for community-acquired pneumonia. Infect Med 1993; 10 (Suppl D):33-40.
6. Niederman M.S. An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. Med Clin North Am 1994; 78(5):1123-41.
7. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые реко-

- мендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2001; 3(1):54-69.
8. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмонии у детей. Пособие для врачей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 2(1):577-87.
 9. Bernstein J.M. Treatment of community-acquired pneumonia – IDSA guidelines. *Infect Dis Soc Am Chest* 1999; 115 (Suppl 3):9S-13S.
 10. British Thoracic Society, London: Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br J Hosp Med* 1993; 49:346.
 11. Neiderman M.S., Bass J.B., Campbell C.D., et al. Guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia, diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1418.
 12. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A., et al. Practice Guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347-82.
 13. Козлов С.Н., Рачина С.А., Домникова Н.П. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 2(3):74-81.
 14. Огороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. *Практ. руководство. 2-е изд.* Витебск: Белмедкнига; 1997. Т. 1. с. 1-65.
 15. Fels A.O., Cohn Z.A. The alveolar macrophage [abstract]. *J Appl Physiol* 1986; 60:353-69.
 16. Nelson S. Novel nonantibiotic therapies for pneumonia: cytokines and host defense. *Chest* 2001; 119 (Suppl 2):419S-25S.
 17. Standiford T.J., Kunkel J., Greenberger M.J., et al. Expression and regulation of chemokines in bacterial pneumonia [abstract]. *J Leukoc Biol* 1996; 59:24-8.
 18. Nelson S., Mason C.M., Kolls J., et al. Pathophysiology of pneumonia. *Clin Chest Med* 1995; 16:1-12.
 19. Smith W.S., Sumnicht G.E., Sharpe R.W., et al. Granulocyte colony-stimulating factor versus placebo in addition to Penicillin G in a randomized blinded study of Gram-negative pneumonia sepsis: analysis of survival and multisystem organ failure [abstract]. *Blood* 1995; 86:1301-9.
 20. Nelson S., Farkas S., Fotheringham N., et al. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153S:A535.
 21. Lissner R., Struff W.G., Autenrieth I.B., et al. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin, and IgM-enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion. *Eur J Surg* 1999; 584 (Suppl):17-25.
 22. Solar S., Zeller H., Rasolofonirina N., et al. Immunostimulant properties of an extract isolated and partially from *Aloe vahombe*. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1980; 47(1):9-39.
 23. Практическая пульмонология детского возраста (справочник). Под ред. В.К.Таточенко. М; 2000.
 24. Puthpongsiriporn U., Scheideler S.E., Sell J.L., et al. Effects of vitamin E and C supplementation on performance, *in vitro* lymphocyte proliferation, and antioxidant status of laying hens during heat stress. *Poult Sci* 2001; 80 (8):1190-200.
 25. Gorton H.C., Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther* 1999; 22(8):530-3.
 26. Stephensen C.B., Franchi L.M., Hernandez H., et al. Adverse effects of high-dose vitamin A supplements in children hospitalized with pneumonia. *Pediatrics* 1998; 101(5):E3.
 27. Nacul L.C., Kirkwood B.R., Arthur P., et al. Randomised, double blind, placebo controlled clinical trial of efficacy of vitamin A treatment in non-measles childhood pneumonia. *Br Med J* 1997; 315: 505-10.
 28. Si N.V., Gritter C., Vy N.N., Hue N.B., Pedersen F.K. High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in Vietnamese children. *Acta Paediatr* 1997; 86 (10):1052-5.
 29. Fawzi W.W., Mbise R.L., Fataki M.R., et al. Vitamin A supplementation and severity of pneumonia in children admitted to the hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1):187-92.
 30. D'Souza R.M., D'Souza R., Fawzi W. Vitamin A for treating measles in children (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2001.* Oxford: Update Software.
 31. Полосьянц О.Б., Силина Е.Г., Намазова Л.С. Антигистаминные препараты: от димедрола к телфасту. *Леч врач* 2001; 3:32-7.
 32. Fujimori K., Shimatsu Y., Suzuki E., et al. A pilot phase II study of combination therapy with oxatomide, an antihistamine, plus dextromethorphan and bacumondo-to, an herbal drug, in patients with postinfectious persistent cough. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 1998; 36 (4):338-42.
 33. Paterson R., Elgrammer L.K., Grinberger P.A. Аллергические болезни: диагностика и лечение. М: ГЭОТАР Медицина; 2000.
 34. Hanly P.J., Roberts D., Dobson K., et al. Effect of indomethacin on arterial oxygenation on critically ill patients with severe bacterial pneumonia. *Lancet* 1987; 1:351.
 35. Клячкин Л.М. Принципы реабилитации больных пневмонией. *Пульмонология* 1997; (Прил):58-64.
 36. DuBois R., Abramson S., Crofford L., et al. Cyclooxygenase in biology and medicine. *FASEB J* 1998; 12:1063-73.
 37. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине. М; 2000.
 38. *Medical Letter* 1996; 38:55.
 39. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331:1675-712.