

Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов

В. С. Марьюшкина, Д. С. Суханов, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый

Резюме. В статье проанализированы литературные данные и рассмотрены современные лекарственные средства мукоактивной терапии, применяемые при кашле. Описаны точки приложения и механизм действия основных групп мукоактивных препаратов – экспекторантов, мукокинетиков, мукорегуляторов и муколитиков. Проведена параллель фармакологического воздействия указанных групп препаратов и патогенетических механизмов воспалительных процессов бронхиального дерева и повышенной бронхиальной секреции. Показано, что наиболее часто используемыми являются фиксированные комбинации экспекторантов с различными действующими веществами, экспекторантов и мукокинетиков, а также экспекторантов, мукокинетиков и бронходилататоров. Представлены наиболее частые фиксированные комбинации экспекторантов, а также состав основных применяемых мукоактивных препаратов. Использование в рамках управления кашлем рациональных комбинаций мукоактивных препаратов может позволить увеличить эффективность проводимой фармакотерапии, уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов, повысить приверженность больного лечению.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлено большое число мукоактивных препаратов. Их объем потребления на конец первого полугодия 2019 г. в России достиг 49,7 млн упаковок, что соответствует примерно 9,2 млрд руб [1]. Из них порядка 12% (в стоимостном выражении) составляют комбинированные препараты.

Основными представителями этого большого фармакологического класса являются муколитики (ацетилцистеин, эрдостеин, дорназа альфа), мукокинетики (непрямые – бромгексин, амброксол и прямые – сальбутамол), мукорегуляторы (карбоцистеин) и экспекторанты (местного, резорбтивного и рефлексного действия). Их действие обусловлено преимущественным влиянием на гелевый слой бронхиального секрета (муколитики, мукорегуляторы, мукокинетики), его золевый слой (экспекторанты) или на мукоцилиарный клиренс (мукокинетики) [2, 3].

При этом следует учитывать, что развитие патологического процесса в трахеобронхиальном дереве, возникающее под действием различных повреждающих агентов, характеризуется не только значительной перестройкой образования, выделения и физико-химических свойств бронхиального секрета (изменение количества, вязкости и адгезивности), нарушением механизмов клиренса и специфическими изменениями в тканях (воспалительные изменения, повреждение эпителия, нарушение нервной регуляции, увеличение резистентности дыхательных путей). Это приводит к нарушению аэродинамики в бронхах с развитием ретроградного движения секрета вглубь легких, образованием препятствий для быстрого прохождения воздуха и нередко снижением эффективности кашлевого клиренса.

Такие множественные изменения, происходящие при повреждении трахеобронхиального дерева, позволяют использовать комбинированную терапию, имеющую своей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разновременных звеньев патогенеза.

Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения многих комбинированных мукоактивных препаратов не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся абсолютных показаний к их применению, выбору конкретного препарата, схем и продолжительности лечения. При этом врачу или провизору приходится учитывать множество факторов: механизм действия и выраженность фармакологического эффекта, потенциальные взаимодействия препаратов в комбинации, способ введения препарата, пол, возраст, клинический вариант течения болезни, наличие сопутствующих заболеваний и т. д. При выборе оптимальной комбинированной мукоактивной терапии, под которой подразумевается последовательное или одномоментное применение нескольких лекарственных средств, имеющих разный механизм действия, а нередко и точки приложения, следует учитывать [4]:

- препарат должен содержать не более трех активных компонентов из различных фармакологических групп и не более одного лекарственного вещества из отдельной фармакологической группы;
- каждый активный компонент должен присутствовать в эффективной и безопасной дозировке, позволяющей получать суммарный аддитивный, суммирующий или потенцирующий эффект;
- препарат должен терапевтически соответствовать типу и тяжести симптомов, которые необходимо купировать;
- не должно происходить увеличения риска развития возможных побочных эффектов.

Наиболее часто в состав комбинаций включаются экспекторанты, представленные в основном растительными

извлечениями. Эти препараты увеличивают преимущественно толщину золь-слоя бронхиального секрета за счет увеличения его гидратации и вторично повышают эффективность мукоцилиарного клиренса за счет снижения сопротивления ресничкам цилиарных клеток. В результате повышается объем и подвижность мокроты, снижается ее адгезивность, увеличивается эффективность кашлевого клиренса и происходит более полная эвакуация мокроты из бронхов.

В состав растительных комбинированных препаратов могут входить многочисленные компоненты, обуславливающие различные фармакологические и клинические эффекты.

Растительные экспекторанты прямого действия могут всасываться в ЖКТ, в определенной мере способны выделяться слизистой бронхов, увеличивая гидратирование слизи, повышая ее подвижность, уменьшая сопротивление движению ресничек в перилиарном слое, что способствует отхождению мокроты. Как правило, они содержат полисахариды и слизи (сложные смеси кислых и нейтральных гетерополисахаридов), для которых характерен противовоспалительный эффект, реализующийся за счет изменения проницаемости сосудистой стенки в очаге воспаления и активации фагоцитоза. Также полисахариды активируют репаративно-регенераторные процессы и поддерживают активность антиоксидантных систем [5].

Особенностью действия натрия глицирризината является развитие противовоспалительного эффекта за счет уменьшения активности гиалуронидазы, подавления каскада арахидоновой кислоты и переноса электронов от коэнзима Q10 к цитохрому С в митохондриальной дыхательной цепи с редуцированием энергозависимых воспалительных реакций. Помимо этого происходит снижение поверхностного натяжения бронхиального секрета и увеличение образования муцина и бикарбонатов.

Натрия гидрокарбонат, с одной стороны, обеспечивает увеличение выведения натрия бронхиальными железами и повышение гидратации бронхиального секрета, с другой – способствует нейтрализации кислых мукополисахаридов, активно образующихся при воспалении. Однако для достижения этих эффектов требуются достаточно высокие разовые дозы (не менее 5 г на прием). Поэтому более рациональным является его топическое применение в виде раствора для ингаляций.

При приеме аммония хлорида его большая часть метаболизируется в печени с образованием мочевины. Небольшая часть метаболизируется в легких с образованием соединений, обладающих раздражающим действием, что стимулирует железы слизистой оболочки дыхательных путей, способствует выделению жидкой мокроты с определенным усилением сократимости бронхов. Для достижения этих эффектов требуются относительно высокие дозы.

Одним из наиболее часто применяемых экспекторантов прямого действия является гвайфенезин. Он стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, и способствует деполимеризации кислых мукополисахаридов, улучшая реологические свойства слизи, снижая вязкость и увеличивая объем мокроты. В результате происходит уменьшение поверхностного натяжения и адгезии мокроты к слизистой бронхов. Также под влиянием гвайфенезина вторично происходит активация цилиарного аппарата бронхов, облегчается удаление мокроты, что способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный [4, 6].

Было обнаружено, что в клинически значимых дозах гвайфенезин значительно снижает выработку муцина (MUC5AC), вязкость слизи, а также усиливает мукоцилиарный клиренс. На эпителиальных клетках дыхательных путей, предварительно обработанных медиатором воспаления ИЛ-13, гвайфенезин был более эффективен, чем ацетилцистеин или амброксол, в увеличении скорости мукоцилиарного клиренса, ингибировании секреции муцина и улучшении реологии слизи [7, 8].

Эспекторанты рефлекторного действия способны раздражать рецепторы слизистой желудка за счет содержащихся в их составе эметинов, сапонинов или эфирных масел, что в свою очередь, через активацию рвотного центра продолговатого мозга, увеличивает активность бронхиальных желез и усиливает сокращения мышц бронхов. Мокрота становится более обильной, жидкой и легче откашливается. Однако следует учитывать, что большинство этих препаратов в дозах, достаточных, чтобы значимо усилить секрецию, может вызывать тошноту, рвоту и даже бронхоспазм. Поэтому в настоящее время они традиционно входят в состав многокомпонентных мукоактивных препаратов, что позволяет использовать их более низкие дозировки [4, 9].

Входящие в состав ряда препаратов этой группы сапонины очень плохо всасываются в ЖКТ и не претерпевают изменений в желудке, а подвергаются частичной или полной биодegradации в кишечнике под действием микрофлоры. Гликозиды и их метаболиты обладают слабой кишечной проницаемостью, а их абсолютная биодоступность также очень низкая. Часть гликозидов (в частности, содержащийся в извлечениях из термопсиса ланцетовидного цитизин) может парциально всасываться и оказывать аналептическое влияние, стимулируя частоту и глубину дыхания, однако это же может определять их токсичность [10].

Раздражающее действие эфирных масел также позволяет рефлекторно стимулировать нервные окончания в желудке, однако часть их может всасываться и выделяться слизистой, обеспечивая также раздражающее действие, сопровождающееся увеличением продукции водянистого бронхиального секрета. Также эфирные масла

могут быть использованы как топические средства в рамках ингаляционной терапии. Некоторые используемые комбинации экспекторантов представлены в табл. 1.

Некоторые фиксированные комбинации экспекторантов и входящие в их состав компоненты		Таблица 1
Лекарственный препарат	Действующие вещества	
Термопсиса ланцетного трава + натрия гидрокарбонат	Алкалоиды + натрия гидрокарбонат	
Мать-и-мачехи листья + подорожника большого листья + солодки корни	Полисахариды, слизи + полисахариды + сапонины	
Алтея лекарственного корни + аниса обыкновенного плоды + солодки корни + сосны обыкновенной почки + шалфея лекарственного листья	Полисахариды, слизи + эфирные масла + сапонины + эфирные масла + эфирные масла	
Тимьяна травы экстракт жидкий + первоцвета корней экстракт жидкий	Эфирные масла + сапонины	
Плюща листьев экстракт жидкий + тимьяна травы экстракт жидкий	Сапонины + эфирные масла	
Подорожника ланцетовидного листьев экстракт + тимьяна обыкновенного травы экстракт + тимьяна ползучего травы экстракт	Полисахариды, слизи + эфирные масла	
Аниса обыкновенного плодов масло + солодки корней экстракт + аммиак	Эфирные масла + сапонины + аммиак	
Аниса плодов масло + аммиак	Эфирные масла + аммиак	
Аниса обыкновенного семян масло + солодки корней экстракт + термопсиса ланцетного травы экстракт + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид	Эфирные масла + сапонины + алкалоиды + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид	
Алтея лекарственного корней экстракт + аниса обыкновенного семян масло + солодки корней экстракт + аммония хлорид + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат	Полисахариды, слизи + эфирные масла + сапонины + натрия бензоат + натрия гидрокарбонат + аммония хлорид	
Багульника болотного побеги + девясила корневища с корнями + календулы лекарственной цветки + мать-и-мачехи листья + мяты перечной листья + подорожника большого листья	Эфирные масла + сапонины + слизи, дубильные вещества + полисахариды, слизи + эфирные масла + полисахариды	
Левоментол + мяты перечной листьев масло + эвкалиптовое масло	Эфирные масла	
Алтея корни + душицы обыкновенной трава + мать-и-мачехи обыкновенной листья	Полисахариды, слизи + эфирные масла + полисахариды	
Мальвы лесной цветков экстракт + подорожника ланцетовидного листьев экстракт + аскорбиновая кислота	Полисахариды, слизи	

Мукокинетики повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля. Непрямыми мукокинетиками, используемыми в составе комбинированных мукоактивных препаратов, являются вазициноиды (бромгексин и амброксол). Бромгексин при приеме внутрь превращается в активный метаболит – амброксол, который повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей. В результате происходит высвобождение лизосомальных ферментов, гидролизующих мукопротеиды и мукополисахариды. Помимо этого бромгексин стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и сурфактанта, что в итоге приводит к восстановлению мукоцилиарного клиренса. Таким образом разжижается вязкий и липкий бронхиальный секрет и обеспечивается его продвижение по дыхательным путям [2, 11].

Прямые мукокинетики представлены агонистом β_2 -адренорецепторов сальбутамолом. Он способен увеличивать мукоцилиарный клиренс, повышать секрецию слизистых желез и продукцию сурфактанта. Также ему присуще дозозависимое бронхолитическое действие (при наличии бронхообструкции), способность снижать продукцию и высвобождение гистамина, медленно реагирующей субстанции анафилаксии из тучных клеток, факторов хемотаксиса из нейтрофилов.

Помимо этого препарат стимулирует митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей, а также модулирует холинергическую нейротрансмиссию. Все эти свойства позволяют использовать сальбутамол как модулятор мукоцилиарного клиренса и бронхолитический агент [12, 13].

Данные по распределению комбинированных мукоактивных препаратов представлены в табл. 2. Большинство этих средств относятся к комбинациям различных экспекторантов, а также экспекторантов и мукокинетиков.

Сравнительный состав некоторых комбинированных мукоактивных препаратов						Таблица 2
Препараты	Фармакологическая группа					
	Мукокинетики прямые (бета-2-адреномиметики)	Мукокинетики не прямые	Экспекторанты резорбтивного действия	Экспекторанты рефлекторного действия	Противокашлевые препараты	
Аскорил	I	I	I			
Коделак Бронхо, Коделак Бронхо с чабрецом		I	I	I		
Нашатырно-анисовые капли, Таблетки от кашля			I	I		
Грудной сбор № 1, Грудной сбор № 2			I + I	I		
Гербиалесил, Гербион сироп подорожника			I + I			
Бронхикум ТП, Бронхипрет ТП, Гербион, Гербифорс, Бронхипрет, Грудной эликсир				I + I		
Грудной сбор № 3			I	I + I + I		
Стоптуссин Фито			I	I + I		
Микстура от кашля взрослая сухая, Отхаркивающий сбор			I + I + I	I + I + I		
Микстура от кашля детская сухая			I + I + I + I	I + I		
Терпинкод			I + I			I
Пикодин, Амбробене Стоптуссин			I			I
Примечания. I – один компонент из фармакологической группы.						

Наиболее рациональными представляются фиксированные комбинации, содержащие не более 3 компонентов из различных фармакологических групп:

- мукокинетик прямого действия (β_2 -адреномиметики), мукокинетик непрямого действия и экспекторант резорбтивного действия – такая комбинация будет в наибольшей степени влиять на мукоцилиарный клиренс при сохранении действия на объем мокроты и ее качественные характеристики;
- мукокинетик непрямого действия и экспекторант резорбтивного и рефлекторного действия – такая комбинация будет больше влиять на объем и гидратацию мокроты, при сохранении действия на мукоцилиарный клиренс;
- экспекторант резорбтивного и экспекторант рефлекторного действия – такая комбинация будет преимущественно влиять на объем и гидратацию мокроты, а эффект на мукоцилиарный клиренс будет вторичным.

Использование в фиксированной комбинации фармакологических соединений, одновременно влияющих на мукоцилиарный клиренс, тонус гладких мышц бронхов, количественные и качественные показатели гель- и золь-слоев бронхиального секрета, позволяет значительно уменьшить разовые дозы препаратов и тем самым значительно повысить безопасность и эффективность комбинированной фармакотерапии по сравнению с применением монопрепаратов [4].

Примером такой мукоактивной комбинации является Аскорил – фиксированная комбинация, содержащая в своем составе экспекторант (гвайфенезин), мукокинетик (бромгексин) и β_2 -адреномиметик (сальбутамол). Ее компоненты обладают синергичным действием, улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию мокроты и ее реологические свойства, снижая избыточный тонус бронхов и воспаление в них. В результате происходит быстрое очищение бронхов от измененного трахеобронхиального секрета и уменьшение или исчезновение кашля при высоком уровне безопасности.

В многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 426 пациентов с продуктивным кашлем различной этиологии (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, обострение бронхиальной астмы) проводилось сравнение эффективности, безопасности и переносимости Аскорила с двойными комбинациями сальбутамол + гвайфенезин и сальбутамол + бромгексин. Применение Аскорила позволило уже к третьему дню лечения добиться полного прекращения кашля у 44,4% больных, в то время как в группах с двойной терапией этот показатель составил 14,6% и 13,0% соответственно ($p < 0,05$). Более выраженное снижение интенсивности кашля в группе с тройной терапией сохранялось на 5-й и 7-й дни лечения [14].

У больных с ОРВИ показана более высокая эффективность Аскорила по сравнению с монотерапией другими муколитическими препаратами (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного/ночного кашля, количества и характера мокроты. Важно отметить, что такая комбинация обладает быстрым развитием эффекта, достоверно раньше влияя на такие важные показатели, как интенсивность ночного кашля, начиная с первых суток терапии (преимущество комбинированного препарата над монопрепаратами сохранялось до девятых суток лечения) и на количество мокроты – со вторых суток терапии (при использовании монопрепаратов не ранее трех суток) [15, 16].

Наиболее оправданным представляется использование такой комбинации при различных респираторных заболеваниях, сопровождающихся продуктивным кашлем, особенно в начальный период заболевания при относительно небольшом (< 100 мл/сут) количестве отделяемой мокроты. В этой ситуации экспекторант позволяет увеличить количество и гидратацию мокроты, мукокинетик – нормализовать вязкость, адгезивность и мукоцилиарный клиренс, β_2 -адреномиметик – увеличить частоту биения ресничек мерцательного эпителия и скорость мукоцилиарного клиренса.

В том случае если речь идет о сухом кашле, значимо не нарушающем повседневную деятельность и сон, возможно применение комбинированных препаратов, содержащих только экспекторанты или мукокинетик и два экспекторанта из разных групп. Наиболее фармакологически оправданными выглядят комбинации на основе резорбтивных и рефлекторных (на базе сапонинов и эфирных масел) экспекторантов, имеющих разные точки приложения.

В то же время существует ряд комбинаций, которые содержат либо более трех активных компонентов, либо два и более компонентов из одной фармакологической группы, что делает фармакодинамическую целесообразность таких комбинаций неочевидной.

Также необходимо отметить, что с осторожностью следует относиться к применению комбинаций противокашлевых препаратов и экспекторантов из-за возможного развития синдрома «заболовченных бронхов» у ряда пациентов (ослабленные, дети, пожилые, лежачие) [17].

Таким образом, использование в рамках управления кашлем рациональных комбинаций мукоактивных препаратов может позволить увеличить эффективность проводимой фармакотерапии, уменьшить количество применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов, повысить приверженность больного лечению.

Литература/References

1. Прожерина Ю. А. Ключевые тренды рынка мукоактивных средств // Ремедиум. 2019; 10: 42-45. [Prozherina Yu. A. Klyuchevyye trendy rynka mukoaktivnykh sredstv [Key trends of the mucoactive drugs market] // Remedium. 2019; 10: 42-45.]
2. Оковитый С. В., Зайцев А. А., Анисимова Н. А. Фармако-динамические подходы к применению мукоактивных препаратов // Лечащий Врач. 2020; 10: 6-10. [Okovityy S. V., Zaytsev A. A., Anisimova N. A. Farmakodinamicheskiye podkhody k primeneniyu mukoaktivnykh preparatov [Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs] // The Lechaschi Vrach Journal. 2020; 10: 6-10.]
3. Клячкина И. Л., Синопальников А. И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний // Практическая пульмонология. 2018; 2: 83-92. [Klyachkina I. L., Sinopal'nikov A. I. Ambroksol v programme lecheniya khronicheskikh bronkhologichnykh zabolevaniy [Ambroxol in the program for the treatment of chronic bronchopulmonary diseases] // Prakticheskaya pul'monologiya. 2018; 2: 83-92.]
4. Оковитый С. В., Анисимова Н. А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // РМЖ. 2011; (23): 1450-1457. [Okovityy S. V., Anisimova N. A. Farmakologicheskiye podkhody k protivokashlevoy terapii // [Pharmacological approaches to antitussive therapy] RMJ. 2011; (23): 1450-1457.]
5. Сычев И. А., Калинкина О. В., Лаксаева Е. А. Биологическая активность растительных полисахаридов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2009; 17 (4): 143-148. [Sychev I. A., Kalinkina O. V., Laksayeva Ye. A. Biologicheskaya aktivnost' rastitel'nykh polisakharidov [Biological activity of plant polysaccharides] // Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik im. akad. I. P. Pavlova. 2009; 17 (4): 143-148.]
6. Albrecht H. H., Dicpinigaitis P. V., Guenin E. P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections // Multidiscip Respir Med. 2017; 12: 31. DOI: 10.1186/s40248-017-0113-4.
7. Seagrave J., Albrecht H. H., Hill D. B., Rogers D. F., Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells // Respir Res. 2012; 13 (1): 98.
8. Seagrave J., Albrecht H., Park Y. S., Rubin B., Solomon G., Kim K. C. Effect of guaifenesin on mucin production, rheology, and mucociliary transport in differentiated human airway epithelial cells // Exp Lung Res. 2011; 37 (10): 606-614.
9. Мирович В. М., Привалова Е. Г. Лекарственные растения и фитопрепараты, применяемые при заболеваниях органов дыхания. Иркутск: ИГМУ, 2018. 56 с. [Mirovich V. M., Privalova Ye. G. Lekarstvennyye rasteniya i fitopreparaty, primenyayemye pri zabolevaniyakh organov dykhaniya. [Medicinal plants and phytopreparations used in diseases of the respiratory system.] Irkutsk: IGMU, 2018. 56 p.]
10. Еделев Д. А., Юдина Т. П., Новак С. А., Фролова Г. М., Черевач Е. И. Растительные тритерпеновые гликозиды (сапонины) – натуральные пищевые эмульгаторы // Пищевая промышленность. 2012; (7): 50-53. [Yedelev D. A., Yudina T. P., Novak S. A., Frolova G. M., Cherevach Ye. I. Rastitel'nyye triterpenovyye glikozidy (saponiny) – natural'nyye pishchevyye emul'gatory [Vegetable triterpene glycosides (saponins) – natural food emulsifiers] // Pishchevaya promyshlennost'. 2012; (7): 50-53.]
11. Зайцев А. А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора // Практическая пульмонология. 2019; 3: 77-82. [Zaytsev A. A. Mukoaktivnaya farmakoterapiya: osnovy ratsional'nogo vybora [Mucoactive pharmacotherapy: the basics of rational choice] // Prakticheskaya pul'monologiya. 2019; 3: 77-82.]
12. Bennett W. D., Almond M. A., Zeman K. L., Johnson J. G., Donohue J. F. Effect of salmeterol on mucociliary and cough clearance in chronic bronchitis // Pulm Pharmacol Ther. 2006; 19 (2): 96-100.
13. Bosmann M., Grailer J. J., Zhu K., Matthay M. A., Sarma J. V., Zetoune F. S., Ward P. A. Anti-inflammatory effects of β_2 adrenergic receptor agonists in experimental acute lung injury // FASEB J. 2012; 26 (5): 2137-2144.
14. Prabhu Shankar S., Chandrashekharan S., Bolmall C. S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study // J Indian Med Assoc. 2010; 108 (5): 313-314, 316-318, 320.
15. Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Утюшева М. Г. Направление совершенствования терапии кашля у детей // Вопросы практ педиатр. 2010; (5): 89-92. [Geppe N. A., Seliverstova N. A., Utyusheva M. G. Napravleniye sovershenstvovaniya terapii kashlya u detey [Direction of improvement the therapy of cough in children] // Voprosy prakt pediater. 2010; (5): 89-92.]
16. Клячкина И. Л. Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска // Фарматека. 2010; (5): 125-132. [Klyachkina I. L. Lecheniye kashlya pri ostroy respiratornoy infektsii i grippe u patsiyentov gruppy riska [Treatment of cough in acute respiratory infection and influenza in patients at risk] // Farmateka. 2010; (5): 125-132.]
17. Гяделова Н. П. Противокашлевые препараты в управлении кашлем у детей // Современная педиатрия. 2014; (1): 79-86. [Glyadelova N. P. Protivokashlevyye preparaty v upravlenii kashlem u detey [Antitussives in the management of cough to children] // Sovremennaya pediatriya. 2014; (1): 79-86.]

С. В. Оковитый¹, доктор медицинских наук, профессор

В. С. Марьюшкина

Д. С. Суханов, доктор медицинских наук

Н. О. Селизарова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹ Контактная информация: okovityy@mail.ru

Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов/ С. В.

Оковитый, В. С. Марьюшкина, Д. С. Суханов, Н. О. Селизарова 41

Для цитирования: Оковитый С. В., Марьюшкина В. С., Суханов Д. С., Селизарова Н. О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов // Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 41-45. DOI: 10.26295/OS.2020.95.33.009

Теги: бронхи, воспаление, рациональные комбинации, фармакотерапия

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.