


Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций

Н.Б. Лазарева , ORCID: 0000-0001-6528-1585, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

К.И. Карноух, ORCID: 0000-0003-2660-7583, e-mail: comefi@yandex.ru

Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме


В статье рассматриваются причины и механизмы кашля, а также возможности его терапии с помощью препаратов растительного происхождения, т. к. фитотерапия занимает особую нишу в лечении острых респираторных инфекций. Биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличается лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных эффектов и осложнений. К преимуществам лекарственных растений можно отнести также их высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс (разницу между терапевтической и токсической дозой). Представлены данные исследований, свидетельствующие о многоцелевом воздействии фитопрепаратов на все звенья патогенеза кашля: облегчение откашливания мокроты, улучшение дренажной функции бронхов, а также противовоспалительный эффект, что является неотъемлемой частью лечения. В статье обсуждаются фармакологические свойства лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующих веществ комбинации экстрактов лекарственных растений: тимьяна, плюща и первоцвета. Тимьян оказывает отхаркивающее, антисептическое и противовоспалительное лекарственное действие. Подобными свойствами характеризуется и экстракт листьев плюща, оказывающий также и бронхолитическое действие. Экстракт корня первоцвета обладает отхаркивающими, секретолитическими и смягчающими кашель свойствами. Важно отметить, что применение комбинации экстрактов обеспечивает синергетический клинический эффект. Приведен обзор ключевых клинических исследований, подтверждающих эффективность применения комбинаций экстрактов тимьяна, плюща и первоцвета (оригинальный лекарственный растительный препарат Бронхипрет, разрешенный к медицинскому применению в РФ в двух лекарственных формах: сироп и таблетки, покрытые пленочной оболочкой) у взрослых и детей в отношении кашля и других симптомов острых респираторных инфекций. Отмечена совместимость фитопрепаратов с другими лекарственными средствами для лечения респираторной патологии.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, дыхательные пути, фитопрепараты, отхаркивающие

Для цитирования: Лазарева Н.Б., Карноух К.И. Фитопрепараты: современные возможности использования в терапии респираторных инфекций. *Медицинский совет*. 2020;(17):114–122. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-114-122.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections

Natalia B. Lazareva , ORCID: 0000-0001-6528-1585, e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Konstantin I. Karnoukh, ORCID: 0000-0003-2660-7583, e-mail: comefi@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article investigates the causes and mechanisms of coughing and the treatment choice. Phytotherapy has a special role in the treatment of acute respiratory infections. Biologically active substances of plants integrate into metabolic processes more naturally, treatment with herbal medicines is distinguished by better tolerance, lower frequency of side effects and complications. High biological activity and a wide therapeutic index (the relationship between toxic and therapeutic dosing) can also be designated as advantages of medicinal plants. The article presents research data showing the miscellaneous effects of herbal medicines on the pathogenesis of cough: sputum production, improving the drainage function of the bronchi, as well as antimicrobial effect. The article discusses the pharmacological properties of drugs containing combinations of herbal extracts as active ingredients: thyme, ivy and primrose. Thyme has anti-inflammatory, antiviral and antibacterial effects due to blocking the growth of various strains of bacteria and fungi. Ivy leaf extract is characterized by similar properties. Primrose root extract has expectorant, secretolytic, anti-inflammatory and antiviral properties. It is important to note that the use of a combination of extracts provides a more significant clinical effect compared to the sum of the effects of the individual ingredients. A review of key clinical studies confirming the effectiveness of the use of combinations of thyme, ivy and primrose extracts (approved for medical use in the Russian Federation in the form of drugs Bronchipret and Bronchipret TP) in adults and children for cough and other symptoms of acute respiratory infections treatment. The compatibility of herbal medicines with other drugs for the treatment of respiratory pathology has been noted.

Keywords: cough, acute respiratory infections, respiratory airways, herbal medicines, expectorants remedies

For citation: Lazareva N.B., Karnoukh K.I. Herbal medicines: current use in the treatment of respiratory infections. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):114–122. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-114-122.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Самым частым симптомом при бронхолегочной патологии является кашель. Он выступает защитным механизмом, цель которого — выведение из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, очищение и восстановление проходимости дыхательных путей. Он может быть сухим или сопровождаться отделением мокроты.

Кашель возникает при раздражении рецепторов блуждающего нерва в рефлексогенных зонах, расположенных на задней поверхности надгортанника, в гортани, в области голосовых связок и подсвязочного пространства, в бифуркации трахеи и местах ответвления основных бронхов, на плевре. Существенно, что функция мерцательного эпителия нарушается при ряде вирусных инфекций; хронических воспалительных процессах; воздействии различных токсических веществ, которые обычно являются причиной хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты (вязкость, эластичность, адгезивность). Мокрота может быть жидкой, и тогда она легко смещается по бронхиальному дереву, достигает кашлевых рецепторов, вызывает кашель — и легко откашливается [1].

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характера кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой или малопродуктивный влажный кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой оболочки дыхательных путей вследствие нарушения мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости. При острых респираторных заболеваниях развивается секреторная гиперреактивность, сопровождающаяся повышенным образованием

густого вязкого секрета, а нарушения мукоцилиарного клиренса приводят к ухудшению экспекторации секрета и способствуют чрезмерному его скоплению в дыхательных путях. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия или многократный кашель для ее отделения [2].

Характеристика кашля также может помочь установить причину его возникновения, для чего важно установить его продолжительность. По длительности существования выделяют острый кашель (до 3 нед.), затяжной (подострый) (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) (табл. 1).

Подобное деление в значительной степени условно. Так, развившийся при респираторной инфекции кашель (первоначально определяемый как острый) в ряде случаев продолжается значительно дольше 2–3 нед. в связи с тем, что вирусная инфекция может вызывать генерализованное воспаление слизистой оболочки бронхов, проявляющееся выраженной гиперреактивностью и гиперпродукцией бронхиальной слизи. Постинфекционный кашель может продолжать беспокоить больного в течение длительного времени [4].

При отсутствии корректного своевременного лечения кашля прогрессирование воспалительного процесса, десквамация реснитчатого эпителия могут способствовать присоединению бактериальной флоры и развитию осложнений. В качестве симптоматического лечения используются препараты, влияющие на частоту, интенсивность и характер кашля [5]. В подавляющем большинстве бронхолегочных заболеваний требуется улучшение «дренажной» функции бронхиальных путей, в т. ч. и с помощью фармакологических средств. В зависимости от фармакодинамики среди них выделяют муколитические, противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства.

В последнее время появились новые лекарственные препараты, которые позволяют изменять реологические свойства мокроты и показатели адгезии, а также облегчать выведение мокроты физиологическим путем. Длительное время основными препаратами, применяемыми для этой цели, были отхаркивающие средства, действие которых в значительной мере связано со стимуляцией рецепторов слизистых оболочек бронхиального дерева и механическим усилением продвижения мокроты.

● **Таблица 1.** Основные причины острого и хронического кашля [3]

● **Table 1.** Primary causes of acute and chronic cough [3]

Острый кашель (до 3 нед.)	Хронический кашель (8 нед. и более)	Затяжной (подострый) кашель (более 3 нед.)
Сухой (непродуктивный)		Постинфекционный кашель (до 8 нед.), кашель как единственный или превалирующий симптом тяжелого соматического заболевания
ОРВИ, риниты и синуситы (аллергические и неаллергические), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), сердечная астма, сухой плеврит, наружный отит, перикардит, пневмоторакс, аспирация инородного тела, коклюш	Бронхиальная астма (кашлевой вариант), хронические воспаления носоглотки, интерстициальные болезни легких, прием ингибиторов АПФ, объемные процессы в средостении, невротический (психогенный)	
Продуктивный (влажный)		
Острый бронхит, пневмония	Хронический бронхит, бронхоэктазии, бронхиальная астма (классический вариант), рак бронхов, муковисцидоз, застойная левожелудочковая недостаточность	

Отхаркивающие лекарственные средства показаны, если кашель не сопровождается наличием густой, вязкой мокроты, но отделение ее затруднено. Отхаркивающие лекарственные средства в подавляющем большинстве случаев представлены препаратами растительного происхождения рефлекторного и резорбтивного действия. Отхаркивающие препараты рефлекторного действия – это препараты, содержащие алкалоиды или сапонины (настой трав термопсиса, корня ипекакуаны, отвар корня истода, настой корня алтея и др.). При приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что рефлекторно возбуждает в продолговатом мозге центр блуждающего нерва. Это увеличивает секрецию слизистых желез бронхов, разжижает бронхиальный секрет, увеличивает перистальтическое сокращение бронхиальной мускулатуры. Препараты резорбтивного действия (йодиды, настой травы тимьяна, плодов аниса, эвкалиптовое масло и т. д.) всасываются в желудочно-кишечном тракте, затем выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом бронхиальный секрет и увеличивая его количество. В клинической практике часто используются отхаркивающие средства растительного происхождения, имеющие в своем составе алкалоиды или сапонины, которые стимулируют секрецию бронхиальных желез и продвижение мокроты из нижних отделов респираторного тракта, а также оказывают бактерицидный эффект [6]. Эфирные масла как компонент фитопрепарата обеспечивают муколитическое, противовоспалительное, а также бронхоспазмолитическое действие. Антиоксидантная активность в растительных средствах обеспечивается флавоноидами. К тому же используются синтетические и комбинированные, а также – значительно реже – отхаркивающие препараты резорбтивного действия: гидрокарбонат натрия и йодиды, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов, разжижая при этом секрет и увеличивая его количество. Использование отхаркивающих препаратов рефлекторного действия наиболее эффективно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях при наличии сухого малопродуктивного кашля. Однако эти препараты не рекомендуется сочетать с антигистаминными и седативными средствами, а также с осторожностью применять у пациентов с аллергическими болезнями.

Показаниями для назначения отхаркивающих лекарственных препаратов являются острые и хронические воспалительные заболевания органов дыхания, в случае если кашель сопровождается наличием густой, вязкой, трудноотделяемой мокроты. Таким образом, перечень лекарств, применяемых для лечения кашля у пациента, довольно велик. Правильный выбор и рациональное применение лекарственного средства в зависимости от причины и клинических проявлений кашля могут существенно повысить эффективность основного лечения [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ

Использование растительных лекарственных средств для лечения и профилактики различных заболеваний

(фитотерапия) имеет давнюю традицию во всем мире. В последние годы популярность фитотерапии, несмотря на большие успехи в создании синтетических лекарств, возрастает [8]. Интерес к природным целительным веществам и препаратам, создаваемым на их основе, увеличивается благодаря как уникальным свойствам фитопрепаратов, так и стремительно развивающимся технологиям исследований в биологии, медицине и производстве лекарственных препаратов [9]. Однако, несмотря на широкую распространенность растительных препаратов, многие из них не обладают достаточной доказательной базой в отношении эффективности и безопасности. Тем не менее стандартизированные фитопрепараты, созданные при помощи современных технологий, имеют необходимый уровень безопасности, а возможность их длительного применения без побочных явлений с сохранением терапевтической эффективности делает фитотерапию незаменимой при лечении различных заболеваний [10].

Благодаря тому, что биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличает лучшая переносимость, меньшая частота развития побочных эффектов и осложнений. К преимуществам лекарственных растений можно отнести также их высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс (разницу между терапевтической и токсической дозой). В мировой медицине активно используется более 20 000 лекарственных растений. Множество из них изучены подробнейшим образом и описаны в специальных монографиях ВОЗ [11, 12] и ЕМА (Европейское медицинское агентство), содержащих экспериментальную и клиническую доказательную базу по каждому из включенных наиболее широко используемых 235 растений. К преимуществам препаратов растительного происхождения можно отнести низкий риск развития побочных эффектов: прием большинства лекарственных трав хорошо переносится пациентами, с меньшим количеством нежелательных последствий, чем у синтетических препаратов.

История фитотерапии насчитывает не одну тысячу лет, имеются данные об использовании целебных свойств растений древнейшими народами мира, но в XXI в. это направление получило новый импульс к развитию и стало очень популярным среди врачей и пациентов. В этой связи особую актуальность приобретает вопрос качества растительных препаратов. Еще во времена Галена возникло стремление к удалению из растений балластных веществ, не оказывающих терапевтического действия. Дальнейшее развитие научных знаний привело к выделению из растений чистых действующих веществ, обладающих выраженным эффектом и поддающихся более точной дозировке [13]. Современной фитотерапии удалось преодолеть недостатки старых препаратов этой группы: отсутствие четкой дозировки (при самостоятельном приготовлении), риск побочных эффектов за счет неправильного дозирования, риск отравления при самостоятельном сборе (риск неправильного определения растения и, как следствие, отравления). Качество растительного сырья может меняться в зависимости от места и

времени сбора, также очень важна стандартизация производства и состава. Таким образом, клинические исследования, проведенные для одного фитопрепарата, вовсе не будут гарантировать аналогичность эффективности для другого, имеющего схожий состав растений.

Существует большое количество средств растительного происхождения, оказывающих противокашлевое и отхаркивающее действие [14]. Отличительной чертой растительных средств является более мягкое действие, особенно при длительном кашле. При приеме фитопрепаратов побочные эффекты, случаи непереносимости, проявления лекарственной болезни наблюдаются сравнительно редко [15]. Так, побочные реакции от применения фитопрепаратов встречаются в пять раз реже, чем при использовании других лекарственных средств. Фитопрепараты обладают сравнительно низкой токсичностью. Благодаря этим качествам натуральные препараты относительно безопасны. Вместе с тем фитопрепараты высокоэффективны, т. к. обладают высокой биологической активностью. Также фитопрепараты обладают хорошей совместимостью с синтетическими препаратами, позволяя при их разумном сочетании существенно повышать терапевтический эффект лечения. Благодаря особенностям своего действия фитопрепараты используются для лечения детей младшего возраста, женщин в период беременности и грудного вскармливания. Эти же качества фитопрепаратов делают возможным их продолжительное применение, особенно при лечении хронических заболеваний [16].

Фитопрепараты наиболее результативны при острых инфекционных заболеваниях респираторного тракта, когда нет необратимых изменений реснитчатого эпителия и бокаловидных клеток. Средства на растительной основе с отхаркивающим эффектом могут быть многокомпонентными (с экстрактом корня солодки голой, корневища имбиря, плодов аниса обыкновенного, листьев подорожника, алтея лекарственного и т. д.) и поликомпонентными (та же составляющая с включением других ингредиентов, обладающих противовоспалительным, спазмолитическим, болеутоляющим или антиоксидантным действием) [17].

Лекарственные растительные препараты Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП («Бионорика СЕ», Германия) обладают отхаркивающим, противовоспалительным, секретолитическим и бронхолитическим действием, способствуют снижению вязкости мокроты и увеличению ее эвакуации. Бронхипрет разрешен к медицинскому применению в качестве отхаркивающего средства при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит). Бронхипрет® представлен в лекарственной форме сиропа, содержащей в качестве действующих веществ комбинацию жидких экстрактов травы тимьяна (*Thymus vulgaris*) и листьев плюща (*Hedera helix*). Бронхипрет® ТП представлен в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих в качестве активных веществ сухие экстракты корня первоцвета (*Primula veris*) и травы тимьяна (*Thymus vulgaris*).

Фармакологические свойства биологически активных веществ тимьяна ползучего используются в традиционной медицине по всему миру при широком спектре заболеваний, поэтому фармакологами исследовались возможности применения препаратов на самых разных моделях. Большинство экспериментов были проведены с суммарными извлечениями (экстрактами). Тимьян ползучий, или чабрец, содержит до 2,5% эфирного масла, тимол и карвакрол — до 64%; кроме того, в растении содержатся флавоноиды [18]. Тимьян обладает отхаркивающим и возбуждающим секрецию слизи в бронхах действием [19]. Эфирное масло тимьяна и тимол обладают и антисептическим действием. Антибактериальный эффект тимола в 25 раз выше по сравнению с фенолом, однако тимол несравнимо менее токсичен [20–22].

В исследовании 2018 г. J. Seibel et al. изучено влияние фиксированной комбинации экстрактов тимьяна и первоцвета (Бронхипрет® ТП) в отношении противовоспалительной и антисекреторной активности. Показано, что фиксированная комбинация эффективно ингибирует инфлюкс полиморфно-ядерных лейкоцитов легкими, а также способствует повышению содержания 5ас-протеина муцина. Применение Бронхипрета приводило к достоверному снижению количества бокаловидных клеток в слизистой дыхательных путей. Данное исследование доказало наличие двух независимых эффектов фиксированной комбинации экстрактов тимьяна и первоцвета: противовоспалительного и антисекреторного (в отношении продукции секрета бокаловидными клетками) [23].

Учитывая хорошую переносимость, безопасность и высокую эффективность, препараты на основе тимьяна рекомендованы также и для лечения детей в возрасте от 3 мес. Еврокомиссия, а также ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) дали положительную оценку данному лекарственному препарату и одобрили его применение в терапевтических целях при симптомах бронхита и катарах верхних дыхательных путей. Препараты из тимьяна могут применяться также как поддерживающая терапия при коклюше и астме. Эффективность действия тимьяна и его хорошая переносимость пациентами подтверждены проведенными клиническими исследованиями [24].

Применение экстракта листьев плюща в сочетании с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и карвакрол стимулируют возбуждение β 2-рецепторов, α -гедерин способствует увеличению числа свободных β 2-рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [25, 26].

Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды. Противовоспалительный эффект экстракта корня первоцвета обусловлен в т. ч. и его влиянием на высвобождение медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-8 (т. е. на липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты), что также подтверждено результатами экспериментов *in vitro* [27]. Наиболее важно отметить, что первоцвет обладает отхаркивающими, секретолитическими и

противовоспалительными свойствами. Секретолитический эффект оказывается как за счет гастропульмонального рефлекторного механизма действия сапонинов, так и благодаря наличию примаверина. Заслуживает внимания тот факт, что в комбинации с экстрактами тимьяна указанный эффект был более выражен по сравнению с простым суммированием эффектов, что подтверждает синергизм их действия [28]. Также важно отметить, что, кроме указанных свойств, первоцвет содержит противовирусный компонент, эффективность которого против вируса гриппа А была показана в исследовании [29]. Еврокомиссия рекомендует применять корень примулы при катарах дыхательных путей, при кашле с образованием мокроты и хроническом бронхите [30, 31].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®: ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Бронхипрет® сироп содержит высококачественные экстракты тимьяна и листьев плюща. Наряду с особым экстрактом тимьяна, твердая лекарственная форма препарата Бронхипрет® ТП содержит сухой экстракт из корня первоцвета весеннего (примулы). Для достижения необходимого уровня активных веществ используется растительное сырье высокого качества, которое обеспечивается за счет постоянного контроля селекции, выращивания и сбора растений, а также применения прогрессивных технологий сушки и экстракции со строгим соблюдением директив ВОЗ. Обеспечить высокое качество фитопрепаратов помогает технология фитонирина (термин образо-

ван соединением слов *phytos* – растение и *engineering* – технология и подразумевает получение лекарственных средств из растений с помощью инновационных технологий, с использованием современных научных методов) [32]. Важнейшей частью фитониринга является самостоятельное выращивание необходимого лекарственного сырья. Отобранные растения, идеально подходящие по содержанию необходимых веществ, культивируются и выращиваются в соответствии с надлежащей сельскохозяйственной практикой. Процесс производства от сырья до готовой лекарственной формы стандартизирован и соответствует принципам Надлежащей производственной практики (GMP). Благодаря концепции фитониринга обеспечивается постоянство состава препаратов, которого, как известно, очень сложно добиться, когда речь идет о лекарственных средствах, изготавливаемых на основе растительного сырья. Фитониринг позволяет получать растительный препарат, однородный по своему качественному и количественному составу, а значит, и неизменный по своей эффективности и безопасности. Именно это постоянство состава обеспечивает доказательства эффективности, получаемые в ходе клинических исследований [33].

Благодаря данным об эффективности и безопасности при лечении кашля, Бронхипрет с 2010 г. входит в рекомендации Немецкого респираторного общества (DGP) по лечению кашля, переизданные в 2019 г. [34]. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата пациентами как взрослого, так и детского возраста подтверждена с помощью крупных мультицентровых исследований, в т. ч. рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых (табл. 2) [35–37].

- **Таблица 2.** Результаты ключевых клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Бронхипрет
- **Table 2.** Results of key clinical trials evaluating the efficacy and safety of Bronchipret

Автор, год	Исследуемая популяция пациентов	Основные результаты
Ismail (2005)	7 000 пациентов с острым бронхитом	Высокая эффективность препарата по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином
Kemmerich (2006)	361 пациент с острым бронхитом, сопровождающимся продуктивным кашлем	Уменьшение количества приступов кашля на 50% на 2 дня быстрее, чем у больных, получавших плацебо
Марциан (2010)	1 000 пациентов с острым бронхитом	10-дневный курс лечения обеспечивал уменьшение тяжести симптомов или выздоровление при очень хорошей переносимости
Kemmerich (2007)	363 пациента с острым бронхитом	Уменьшение приступов кашля с 7-го по 9-й день отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии Бронхипретом по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$)
Дрынов (2011)	648 пациентов (из них 146 детей в возрасте 2–15 лет), страдающих аллергическим риносинуситом, бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения и при этом частыми (> 3 раз в год) ОРВИ	За 12 мес. наблюдения после завершения курса лечения у лиц, получавших Бронхипрет®, отметили снижение частоты ОРВИ (до 1,32 случая в год) и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей
Руженцова (2014)	60 детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ), сопровождающейся кашлем на фоне ринофарингита, фаринготрахеита, ларинготрахеита, трахеита или трахеобронхита	Сокращение общей продолжительности течения ОРИ, уменьшение длительности периода с кашлем, ринитом и аускультативной симптоматикой, снижение частоты случаев назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике при лечении сиропом Бронхипрет®
Сафина (2014)	54 ребенка с ОРИ	Назначение Бронхипрета в дополнение к стандартной симптоматической терапии способствовало ранней нормализации температуры, снижению выраженности катаральных явлений

В масштабном мультицентровом когортном клиническом исследовании препарата Бронхипрет®, в котором приняли участие более 7 тыс. пациентов с острым неосложненным бронхитом в 771 исследовательском центре Германии, была убедительно доказана более высокая эффективность препарата по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином [38]. В этом исследовании также были доказаны противовоспалительное действие Бронхипрета и его высокая эффективность в сочетании с антибиотиками. Клиническое наблюдение показало, что Бронхипрет® обладает противокашлевым, отхаркивающим и противовоспалительным эффектом при лечении ОРВИ у детей. Исследование О. Марциана включало более 1 000 пациентов с острым бронхитом, сопровождавшимся продуктивным кашлем. Основной целью этого исследования было изучение безопасности амбулаторного лечения жидким экстрактом травы тимьяна и листьев плюща (сироп Бронхипрет®) у детей и подростков. Исследование показало, что 10-дневный курс лечения обеспечивал отчетливое уменьшение тяжести симптомов или выздоровление при очень хорошей переносимости, что проявлялось в клинически значимом уменьшении выраженности кашля и отсутствии побочных реакций в 96,5% случаев. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (фаза IV) «Эффективность и переносимость комбинации экстрактов тимьяна и плюща в сравнении с плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем» было проведено в 28 центрах Германии с участием 361 пациента. В группе пациентов, принимавших Бронхипрет®, отмечалось уменьшение количества приступов кашля на 50% на 2 дня быстрее, чем у больных, получавших плацебо, и в 2 раза больше пациентов полностью избавились от кашля на 9-й день заболевания. При этом различий в частоте или тяжести побочных эффектов у больных основной группы и пациентов группы плацебо не наблюдалось. Авторы пришли к заключению, что терапия препаратом Бронхипрет® в течение 11 дней превосходила плацебо по эффективности, была безопасной и хорошо переносилась пациентами. Т.А. Руженцовой и соавт. было проведено проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое было включено 60 детей в возрасте от 2 до 6 лет, больных ОРВИ с кашлем на фоне ринофарингита, фаринготрахеита, ларинготрахеита, трахеита или трахеобронхита. Пациенты основной группы получали монотерапию Бронхипретом. Детям из группы сравнения рекомендовали общепринятый комплекс препаратов: другие отхаркивающие средства, антисептики для орошения горла, сосудосуживающие препараты и иммуномодуляторы в стандартных дозировках [14]. В результате были показаны высокая эффективность и безопасность применения сиропа Бронхипрет® у детей, больных ОРВИ с ведущим симптомом – кашлем. Авторами было установлено достоверное сокращение общей продолжительности течения ОРВИ при лечении сиропом Бронхипрет® ($p = 0,0097$). В группе лечения препаратом Бронхипрет® были отмечены уменьшение длительности периода с кашлем, ринитом и аускультативной симптоматикой, сни-

жение частоты случаев назначения антибактериальной терапии при наблюдении в динамике. Авторы делают выводы, что сироп Бронхипрет® рекомендуется при лечении у детей неосложненных ОРВИ, сопровождающихся кашлем, с первого дня заболевания в качестве монотерапии, что способствует сокращению общей продолжительности острого респираторного заболевания, снижает частоту случаев назначения антибактериальной терапии. Отмечают, что при ОРВИ лечение сиропом Бронхипрет® уменьшает продолжительность кашля и аускультативной симптоматики у детей. В исследовании 2014 г. А.И. Сафиной и соавт. были оценены эффективность и переносимость сиропа Бронхипрет® при ОРВИ у часто болеющих детей [39]. Наблюдали 54 ребенка с диагнозом «Острая респираторная инфекция, сопровождающаяся сухим кашлем», которые были разделены на две группы. Обе группы получали жаропонижающие средства, деконгестанты, местные антибиотики. Терапия пациентов 1-й группы дополнительно к основной терапии включала назначение Бронхипрета. В результате у пациентов 1-й группы в более ранние сроки нормализовалась температура тела; выраженность катаральных явлений уменьшилась с 3-х сут. заболевания. Эффективность лечения кашля у пациентов 1-й группы составила 98%, 2-й – 61%. Авторы делают выводы, что Бронхипрет обладает противокашлевым, отхаркивающим и противовоспалительным эффектом при лечении ОРВИ у часто болеющих детей. Его можно рекомендовать для использования в лечении указанной формы патологии с первого дня заболевания в возрастной дозировке, длительность – не менее 10 сут.

Клиническая эффективность Бронхипрета подтверждена и в открытом рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании эффективности и переносимости препарата Бронхипрет® сироп, проведенном Научным центром здоровья детей РАМН в амбулаторных условиях [40]. Клиническое исследование было организовано для оценки эффективности и переносимости препарата по сравнению с ингаляциями физиологического раствора NaCl 0,9% через небулайзер. Под наблюдением находилось 50 детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет с клиническим диагнозом острого трахеобронхита и недавним началом выработки мокроты (менее 2 дней).

Заслуживают внимания и два исследования, выполненных по золотому стандарту доказательной медицины – двойному слепому рандомизированному плацебо-контролируемому дизайну. В первом в течение 11 дней в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность комбинации сухого экстракта травы тимьяна и корня первоцвета и плацебо при лечении пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. В исследование был включен 361 пациент. Результаты этого исследования показали, что среднее снижение приступов кашля на 7–9-й дни отмечалось в 67,1% случаев при использовании комбинации «тимьян + первоцвет» по сравнению с 51,3% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс был быстрее и ответ лучше в группе комбинации


«тимьян + первоцвет» по сравнению с плацебо к 4-му дню наблюдения (77,5% против 60,1%, $p = 0,0006$) и на 10-й день (92,9% против 75,8%, $p < 0,0001$). Нежелательные явления для комбинации тимьяна и первоцвета были редкими (1,6% пациентов), нетяжелыми и преходящими. Нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) или аллергические реакции, которые отмечались при монотерапии корнем первоцвета и травой тимьяна, в данном исследовании не наблюдались [41].

В еще одном исследовании В. Kemmerich et al. изучалась эффективность и безопасность жидкого экстракта тимьяна и листьев плюща (Бронхипрет сироп). В исследовании приняли участие 363 пациента с острым бронхитом. Больные принимали Бронхипрет сироп ($n = 182$) или плацебо ($n = 179$). В результате было показано, что уменьшение приступов кашля с 7-го по 9-й день отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии сиропом Бронхипрет по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс симптомов был достоверно быстрее в группе пациентов, которым был назначен сироп Бронхипрет ($p < 0,0001$), по сравнению с плацебо [37, 42]. Представленные исследования демонстрируют эффективность сиропа и таблеток Бронхипрет в отношении более раннего снижения частоты приступов кашля, улучшения отхождения мокроты в дневное время, нормализации ночного сна (нарушения которого были связаны с ночным кашлем), динамики тяжести бронхита, доли лиц с положительным ответом на терапию. В исследовании Г.И. Дрынова под наблюдением исследователей в период 2005–2009 гг. находилось 648 пациентов (из них 146 детей в возрасте 2–15 лет), страдающих аллергическим риносинуситом, бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения и при этом частыми (>3 раз в год) ОРВИ. При этом пациентам 1-й группы ($n = 550$) в комплексную терапию включали препарат Бронхипрет® в течение 3 мес., в то время как пациенты 2-й ($n = 98$) группы получали стандартную терапию. Было отмечено сокращение частоты ОРВИ и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей в 1-й группе. Эффект проявлялся с первых дней лечения и про-

должал нарастать в последующие недели, что свидетельствует о целесообразности длительного применения препарата. Кроме того, выявлено уменьшение клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, непосредственно связанных с инфекционным процессом в верхних дыхательных путях, благодаря чему удалось снизить потребность в применении антибиотиков. Все 550 (100%) пациентов 1-й группы за период лечения жалоб на непереносимость препарата не предъявляли. За 12 мес. наблюдения после завершения курса лечения у лиц, получавших Бронхипрет®, отметили снижение частоты ОРВИ до 1,32 случая в год, в то время как в контрольной группе подобной динамики не наблюдали [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор эффективного препарата в лечении кашля остается актуальной проблемой в клинической практике. Большую роль в симптоматической терапии острых респираторных инфекций, сопровождающихся кашлем, играют лекарственные средства растительного происхождения с хорошо известным составом и механизмом действия, которые прошли и проходят серьезные исследования эффективности и безопасности. Тщательно подобранные компоненты официальных фитопрепаратов в виде сиропа на основе натуральных растительных экстрактов оказывают эффективное действие при кашле.

Отличительными особенностями лекарственного растительного препарата Бронхипрет® являются его высокая эффективность в лечении кашля у детей и взрослых, безопасность и комплексное действие: противовоспалительное, муколитическое, антимикробное, противовирусное. Доказанные высокая эффективность и безопасность Бронхипрета позволяют рекомендовать его в качестве препарата выбора при необходимости симптоматической терапии кашля как взрослым, так и детям в сочетании с необходимой этиотропной терапией или без нее. 

Поступила / Received 05.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2020

Принята в печать / Accepted 21.09.2020

Список литературы

1. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(15):138–146. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138s.
2. Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest*. 2017;152(4):833–841. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.016.
3. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
4. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr*. 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
5. Зайцев А.А. Мукоактивная терапия кашля: что за горизонтом? *Лечащий врач*. 2018;(10):22–27. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/10/15437097>.
6. Fenpe N.A., Колосова Н.Г., Фарбер И.М., Иванова Н.А., Астафьева Н.Г. Рациональная фитотерапия кашля у пациентов с острой респираторно-вирусной инфекцией. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(3):40–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiy/viewer>.
7. Малахов А.Б., Шахназарова М.Д., Фарбер И.М., Великоречкая М.Д., Шишов А.Я. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_22.pdf.
8. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Paudel K., Satija S., Chellappan D. et al. Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. *Chem Biol Interact*. 2020;325:109–125. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109125.
9. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. doi: 10.17816/RCF15256-63.
10. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018;32(3):413–425. doi: 10.1002/ptr.5977.
11. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016;79(3):629–661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.

12. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
13. Петровская М.И., Куличенко Т.В. Фитопрепараты в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Педиатрическая фармакология.* 2012;9(1):104–108. doi: 10.15690/pf.v9i1.175.
14. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ.* 2014;(21):1538. Режим доступа: https://www.rusmedreview.com/articles/pediatriya/Fitoterapiya_v_lechenii_ostroyh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
15. Виноградова Т.А., Гажев Б.Н., Виноградов В.М., Мартынов В.К. *Полная энциклопедия практической фитотерапии.* М.; СПб.: Нева, Олма-Пресс, Валери СПД; 1998. 640 с. Режим доступа: <https://eknigi.org/zdorovie/1119-polnaya-yenciklopediya-prakticheskoy-fitoterapii.html>.
16. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Место растительных препаратов в терапии кашля у детей. *РМЖ.* 2017;(5):324–326. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mesto_rastitelnyh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey.
17. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond).* 2013;13(1):7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
18. Saidi M., Sadeghifard N., Kazemian H., Sekawi Z., Badakhsh B., Friadian S., Ghafourian S. Ex Vivo Evaluation of *Thymus daenensis* as an Antioxidant and Antibacterial Medicinal Herb. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):657–659. Available at: https://eref.thieme.de/ejournals/2194-9387_2016_12#/10.1055-s-0042-113457.
19. Ahmad A., van Vuuren S., Viljoen A. Unravelling the complex antimicrobial interactions of essential oils – the case of *Thymus vulgaris* (thyme). *Molecules.* 2014;19(3):2896–2910. doi: 10.3390/molecules19032896.
20. Килина А.В., Колесникова М.Б. Эффективность применения эфирных масел в профилактике острых респираторных заболеваний у дошкольников в организованных коллективах. *Вестник оториноларингологии.* 2011;(5):51–54. Режим доступа: <https://med1.ru/info/4529/>.
21. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791–798. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817>.
22. Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):137–148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
23. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. doi: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
24. Engelbertz J., Lechtenberg M., Studd L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):848–853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
25. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791–798. (In Polish) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
26. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF- κ B. *Inflammopharmacology.* 2019;27:339–347. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.
27. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin.* 2003;15(4):171–175.
28. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Sosikowski K., Lehner M.D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
29. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
30. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(15):70–76. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
31. Mastalerz-Migas A., Donic Z., Pluta T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkur Lekarski.* 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/%20es/mdl-29298963>.
32. Астафьева Н.Г., Фенне Н.А., Кобзев Д.Ю. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине.* М.: Медиа-Сфера; 2017.
33. Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия (Прил. Consilium Medicum).* 2014;(1):50–54.
34. Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А. Современные комбинированные растительные препараты в практике пульмонолога. *Медицинский совет.* 2019;(11):82–88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
35. Бережной В.В., Гляделова Н.П. Использование фитопрепарата «Бронхипрет» в терапии острого бронхита у детей. *Современная педиатрия.* 2010;(5):85–90. Режим доступа: <https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/sovremennaya-pediatriya/sovremennaja-pediatrija-%e2%84%96-5-2010>.
36. Марциан О. Лечение острого бронхита у детей и подростков. *РМЖ. Педиатрия.* 2010;18(21). Режим доступа: https://bionorica.ru/images/pdf/bron/Reprint_Bronhipret_21-2010.pdf.
37. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
38. Измаил Х., Виллер Г., Штайндль Х. Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека.* 2005;(19). Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/6365>.
39. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(1):180–183. doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
40. Промыслова Е.А., Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(1):74–77. doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
41. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
42. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *РМЖ.* 2011;(23):1426. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnyh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/#ixzz6TrIHtB4.

References

1. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1S):138–146. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.138s.
2. Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest.* 2017;152(4):833–841. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.016.
3. Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
4. Capristo C., Rossi G.A. Post-infectious persistent cough: pathogenesis and therapeutic options. *Minerva Pediatr.* 2017;69(5):444–452. doi: 10.23736/S0026-4946.17.04958-1.
5. Zaitsev A.A. Mucoactive cough therapy: what is behind the horizon? *Lechashiy vrach.* 2018;(10):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrrch.ru/2018/10/15437097>.
6. Geppé N.A., Kolosova N.G., Farber I.M., Ivanova N.A., Astafieva N.G. Rational phytotherapy of cough in patients with acute respiratory viral infection. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2017;(3):40–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ratsionalnaya-fitoterapiya-kashlya-u-patsientov-s-ostroy-respiratorno-virusnoy-infektsiyevier>.
7. Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretzkaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoe delo = General Medicine.* 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_2_2016_22.pdf.
8. Prasher P., Sharma M., Mehta M., Paudel K., Satija S., Chellappan D. et al. Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. *Chem Biol Interact.* 2020;325:109–125. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109125.
9. Sambukova T.V., Ovchinnikov B.V., Ganapolskii V.P., Yatmanov A.N., Shabanov P.D. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(2):56–63. (In Russ.) doi: 10.17816/RCF15256-63.
10. Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res.* 2018;32(3):413–425. doi: 10.1002/ptr.5977.

11. Newman DJ., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629–661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
12. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
13. Petrovskaya M.I., Kulichenko T.V. Herbal medicines in treatment of the upper respiratory tract diseases in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2012;9(1):104–108. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v9i1.173.
14. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ = RMZh.* 2014;(21):1538. (In Russ.) Available at: https://www.rusmedreview.com/articles/pediatriya/Fitoterapiya_v_lechenii_ostroyh_respiratornyh_infekciy_u_detey.
15. Vinogradova T.A., Gazhev B.N., Vinogradov V.M., Martynov V.K. *Complete Encyclopedia of Practical Phytotherapy.* Moscow; St Petersburg: Neva, Olma-Press, Valeri SPD; 1998. 640 p. (In Russ.) Available at: <https://eknigi.org/zdorovie/1119-polnaya-yenciklopediya-prakticheskoy-fitoterapii.html>.
16. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. The role of herbal medicines in the treatment of cough in children. *RMJ = RMZh.* 2017;5:324–326. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Mesto_rastitelnykh_preparatov_v_terapii_kashlya_u_detey.
17. Posadzki P., Watson L.K., Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med (Lond).* 2013;13(1):7–12. doi: 10.7861/clinmedicine.13-1-7.
18. Saidi M., Sadeghifard N., Kazemian H., Sekawi Z., Badakhsh B., Friadian S., Ghafourian S. Ex Vivo Evaluation of Thymus daenensis as an Antioxidant and Antibacterial Medicinal Herb. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(12):657–659. Available at: https://eref.thieme.de/ejournals/2194-9387_2016_12#/10.1055-s-0042-113457.
19. Ahmad A., van Vuuren S., Viljoen A. Unravelling the complex antimicrobial interactions of essential oils – the case of Thymus vulgaris (thyme). *Molecules.* 2014;19(3):2896–2910. doi: 10.3390/molecules19032896.
20. Kilina A.V., Kolesnikova M.B. The efficacy of the application of essential oils for the prevention of acute respiratory diseases in organized groups of children. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2011;(5):51–54. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/4529>.
21. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791–798. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214817>.
22. Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):137–148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
23. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. doi: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
24. Engelbertz J., Lechtenberg M., Studd L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):848–853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
25. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections – the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791–798. (In Polish) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
26. Schulte-Michels J., Keksel C., Häberlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NFκB. *Inflammopharmacology.* 2019;27:339–347. doi: 10.1007/s10787-018-0494-9.
27. Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin.* 2003;15(4):171–175.
28. Seibel J., Pergola C., Werz O., Kryshen K., Sosikowski K., Lehner M.D., Haunschild J. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
29. Wagner L., Cramer H., Klose P., Lauche R., Gass F., Dobos G., Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359–368. doi: 10.1159/000442111.
30. Knyazhetskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in respiratory therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(15):70–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.
31. Mastalerz-Migas A., Doniec Z., Plusa T. Bronchipret TE® in therapy of acute infections of the respiratory tract. *Pol Merkur Lekarski.* 2017;43(258):255–257. (In Polish) Available at: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/%20es/mdl-29298963>.
32. Astafeva N.G., Geppe N.A., Kobzev D.Yu. *The natural power of plants in the treatment of cough. From empirical use to evidence-based medicine.* Moscow: Media-Sfera; 2017. (In Russ.)
33. Kotlukov V.K., Kazyukova T.V., Antipova N.V. Herbal medicine for cough therapy in children with respiratory infections. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2014;(1):50–54. (In Russ.)
34. Minernitskiy Yu.L., Sulaymanov S.A. Modern combined plant remedies in pulmonologist's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(11):82–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-11-82-88.
35. Bereznyi V.V., Glyadelova N.P. The use of "Bronchipret" phytopreparation in the treatment of acute bronchitis in children. *Sovremennaya pediatriya = Modern Pediatrics.* 2010;(5):85–90. (In Russ.) Available at: <https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/sovremennaya-pediatriya/sovremennaya-pediatriya-%e2%84%96-5-2010>.
36. Marcian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. *RMZh. Pediatriya = RMJ Pediatrics.* 2010;18(21). (In Russ.) Available at: https://bionorica.ru/images/pdf/bron/Bronchipret_21-2010.pdf.
37. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
38. Ismail C., Viller G., Steindl H. Bronchipret and synthetic mucolytics in acute bronchitis: a comparative cohort study. *Farmateka.* 2005;(19). (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/6365>.
39. Safina A.I. Treatment of cough in frequently ill children with acute respiratory tract infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2014;13(1):180–183. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i1.932.
40. Promyslova E.A., Selimzyanova L.R., Vishnyova E.A. Phytogetic drugs at cough in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology.* 2013;10(1):74–77. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v10i1.592.
41. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
42. Drynov G.I. Practical experiences on the prevention and treatment strategies to fight against respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ = RMZh.* 2011;(23):1426. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Opyt_profilaktiki_i_terapii_respiratorno-virusnyh_infekciy_u_bolnykh_s_allergicheskimi_zabolevaniyami/#ixzz6TrlHTB4.

Информация об авторах:

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Карноух Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: comefi@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia B. Lazareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: natalia.lazareva@gmail.com

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student of Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propedeutics, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: comefi@yandex.ru