

Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний

И.В. Поморцева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3306-3377>, irensmail@gmail.com

И.Б. Михайлов², <https://orcid.org/0000-0001-8218-2917>, mikhailova@gmail.com

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Бронхолегочные заболевания являются актуальной проблемой для практического здравоохранения, так как часто представляют собой осложнения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которые имеют очень высокий уровень распространенности во всех возрастных группах населения и особенно детской. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой мир столкнулся в 2019 г., убедительно подтвердила эти факты. Поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с бронхолегочными заболеваниями является важнейшей задачей современной фармакотерапии. Описано два наиболее важных высокоэффективных механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, обеспечивающих их дренажную функцию: мукоцилиарный транспорт и кашель. При возникновении патологических процессов в трахеобронхиальном дереве (различные бронхолегочные заболевания) изменяются реологические свойства бронхиального секрета, структурно-функциональные характеристики слизистой оболочки и подслизистого слоя воздухоносных путей. Это приводит к мукостазу, нарушению в системе мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, что существенно осложняет течение и лечение бронхолегочных заболеваний, так как мукостаз способствует нарушению бронхиальной проходимости и возникновению ателектазов. Многофакторность является отличительной особенностью изменения мукоцилиарного транспорта при бронхолегочных заболеваниях и требует комплексного фармакологического воздействия, направленного на его нормализацию. Поэтому патогенетическая терапия, направленная на восстановление всех ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является таргетной при лечении различных бронхолегочных заболеваний. Рассмотрены мукоактивные препараты, которые относятся к разным фармакологическим группам, применение которых направлено на восстановление мукоцилиарного транспорта. Обоснована необходимость использования именно комбинированных мукоактивных препаратов для лечения пациентов с бронхолегочными заболеваниями.

Ключевые слова: кашель, мукоцилиарный транспорт, мукостаз, бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол, комбинированные препараты

Благодарности. Статья подготовлена при поддержке компании «Гленмарк».

Для цитирования: Поморцева И.В., Михайлов И.Б. Патофизиологические и фармакологические концепции в лечении бронхолегочных заболеваний. *Медицинский совет.* 2022;16(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases

Irina V. Pomortseva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3306-3377>, irensmail@gmail.com

Igor B. Mikhailov², <https://orcid.org/0000-0001-8218-2917>, mikhailova@gmail.com

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Bronchopulmonary diseases are an urgent problem for practical health care, as they are a frequent complication of acute respiratory viral infections (ARVI), which have a very high incidence in all age groups of the population, and especially among children. The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, which the world faced in 2019, convincingly confirmed these facts. Therefore, effective pathophysiological treatment of patients with bronchopulmonary diseases is the most important task of modern pharmacotherapy. The 2 most important highly effective mechanisms for protecting the respiratory tract from pathogenic agents that provide the drainage function of the respiratory tract are described: mucociliary transport and cough. When pathological processes occur in the tracheobronchial tree (various bronchopulmonary diseases), the rheological properties of the bronchial secretion, structural and functional characteristics of the mucous membrane and submucosal layer of the airways change. This leads to mucostasis, a violation in the system of mucociliary transport – a key mechanism for protecting the respiratory tract from pathogenic agents, which significantly complicates the course and treatment of bronchopulmonary diseases,

because mucostasis contributes to the violation of bronchial patency and the occurrence of atelectasis. Multifactorial is a distinctive feature of changes in mucociliary transport in bronchopulmonary diseases and requires a complex pharmacological action aimed at its normalization. Therefore, pathogenetic therapy aimed at restoring all the key factors of mucociliary transport is targeted in the treatment of various bronchopulmonary diseases. Mucoactive drugs that belong to different pharmacological groups, the use of which is aimed at restoring mucociliary transport, are considered. The necessity of using combined mucoactive drugs for the treatment of patients with bronchopulmonary diseases has been substantiated.

Keywords: cough, mucociliary transport, mucostasis, bromhexine, guaifenesin, salbutamol, combination drugs

Acknowledgments. Article was prepared with the support of the Glenmark company.

For citation: Pomortseva I.V., Mikhailov I.B. Pathophysiological and pharmacological concepts in the treatment of bronchopulmonary diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-79-86>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные данные убедительно доказывают, что бронхолегочные заболевания являются важнейшей проблемой для практического здравоохранения. В данных Федеральной службы государственной статистики за 2021 г.¹ отмечается, что инфекционные заболевания человека являются самой распространенной патологией и самой частой причиной временной нетрудоспособности [1]. Как известно, именно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) имеют очень высокий уровень распространенности во всех возрастных группах населения, особенно среди детей. ОРВИ с продуктивным кашлем – самая частая причина обращения к педиатру, связанная с кашлем (52,2% обращений в месяц в среднем). В периоды ежегодных эпидемий ими заболевает до 10% всего населения земного шара, а во время пандемий количество заболевших увеличивается в 4–5 раз [2, 3]. Каждый среднестатистический житель нашей планеты в возрасте 18 лет и старше имеет от 2 до 4 эпизодов острых респираторных вирусных заболеваний в течение года [4, 5]. Среди осложнений ОРВИ часто встречаются именно бронхолегочные заболевания, такие как острый бронхит [6], хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктатическая болезнь и др. И пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой мир столкнулся в 2019 г. и которая фактически бросила вызов всему мировому медицинскому сообществу, убедительно подтверждает эти факты. Именно поэтому эффективное патофизиологическое лечение пациентов с бронхолегочными заболеваниями является важнейшей задачей современной фармакотерапии.

Мукостаз существенно осложняет течение и лечение бронхолегочных заболеваний, так как он способствует нарушению бронхиальной проходимости и возникновению ателектазов; препятствует газообмену и эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей; снижает эффективность воздействия лекарственных препаратов на слизистую оболочку бронхов и на микроорганизмы; уменьшает активность мукозального иммунитета; является одним из пусковых моментов хронизации бронхолегочных процессов.

Особенно предрасположены к возникновению мукостаза дети в силу ряда анатомо-физиологических особенностей дыхательных путей: относительной узости, высокой реактивности слизистой оболочки бронхов, цилиарной недостаточности, гиперплазии железистой ткани, несовершенства кашлевого рефлекса и т. п.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С точки зрения патофизиологии выделяют два наиболее важных высокоэффективных механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов, обеспечивающих дренажную функцию дыхательных путей: мукоцилиарный транспорт (мукоцилиарный клиренс) и кашель. Кашлевой рефлекс играет важную роль в выведении бронхиального секрета из крупных бронхов и вышерасположенных дыхательных путей. Скорость кашлевого толчка в глотке человека достигает 120 м/с, при том что, например, скорость ветра 50 м/с считается ураганной.

Мукоцилиарный транспорт представляет собой очищение дыхательных путей с помощью трахеобронхиального секрета и ресничек. Трахеобронхиальный секрет покрывает респираторный эпителий от полости носа до терминальных бронхиол. Он продуцируется серозными и слизистыми клетками бронхиальных желез подслизистого слоя, бокаловидными клетками, клетками Клара, пневмоцитами II порядка, плазматическими клетками и характеризуется вязкостью, эластичностью и адгезивными свойствами, которые определяют его реологические характеристики. В состав трахеобронхиального секрета входит сурфактант, компоненты плазмы, а также лизоцим, лактоферрин, интерферон, фибронектин, которые и обеспечивают комплексное противомикробное, противогрибковое, противовирусное и антиадгезивное действие трахеобронхиального секрета. По физико-химической структуре трахеобронхиальный секрет представляет собой многокомпонентный коллоидный раствор, состоящий из двух фаз, – геля и золя в соотношении 1 : 3 [7].

Золь – это внутренний слой бронхиального секрета, жидкая среда, которая лежит на слизистой оболочке дыхательных путей и в которой функционируют реснички. В состав золя входят электролиты, сывороточные компо-

¹ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России – 2021. М., 2021.

ненты, белки, биологически активные вещества, ферменты и их ингибиторы. Толщина золя порядка 5 мкм. Гель – это наружный слой бронхиального секрета, плотная, вязкая среда толщиной 2 мкм, который состоит из капель и комков трахеобронхиального секрета, осевших на поверхности золя. Двухфазность трахеобронхиального секрета обусловлена достаточным количеством сурфактанта (продуцируется клеткам Клара, пневмоцитами II порядка), который обеспечивает скольжение трахеобронхиального секрета по поверхности слизистой оболочки дыхательных путей. У здорового человека продуцируемый объем трахеобронхиального секрета достигает 50–150 мл, а его толщина составляет 7 мкм, что соответствует длине ресничек и позволяет транспортировать частицы массой до 12 мкг [7].

Эпителиальные клетки воздухоносных путей несут на своей апикальной поверхности реснички. Каждая эпителиальная клетка содержит до 200 ресничек, скорость движения которых составляет 230–720 колебательных движений в минуту. Быстрые колебательные движения, т. е. мерцания ресничек, обеспечивают равномерное распределение трахеобронхиального секрета по поверхности эпителия. Реснички ритмично колеблются в направлении носоглотки, продвигая трахеобронхиальный секрет. Под действием ресничек ингалированная частица вместе с трахеобронхиальным секретом выводится из дыхательных путей. У здорового человека скорость мукоцилиарного транспорта составляет от 4 до 20 мм/мин. При такой скорости повреждающий фактор может контактировать с эпителиальной клеткой не более 0,1 сек, что предотвращает инвазию микроорганизмов в эпителий. Эвакуация трахеобронхиального секрета происходит по спирали, равномерно, что предотвращает раздражение кашлевых рецепторов, трахеобронхиальный секрет подсознательно заглатывается [8].

При возникновении патологических процессов в трахеобронхиальном дереве (различных бронхолегочных заболеваниях, включающих пневмонию, острый и хронический бронхит, ХОБЛ и другие респираторные заболевания) изменяются реологические свойства бронхиального секрета, а также структурно-функциональные характеристики слизистой оболочки и подслизистого слоя воздухоносных путей. Это приводит к мукостазу, нарушению в системе мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов. Именно многофакторность является отличительной особенностью изменения мукоцилиарного транспорта при бронхолегочных заболеваниях [9]:

1. Увеличивается продукция трахеобронхиального секрета вследствие гипертрофии и гиперплазии слизистых желез (в норме слизистые железы составляют менее 40% толщины стенки бронхов, индекс Рейда меньше 0,4; а, например, при хроническом бронхите, индекс Рейда может превышать 0,7).
2. Снижается антибактериальная и противовирусная активность трахеобронхиального секрета (концентрация иммуноглобулина А, интерферона, лизоцима, лактоферрина снижается).

3. Меняются физико-химические свойства трахеобронхиального секрета (наблюдается аномальная секреция хлорида натрия, воды, уменьшается продукция сурфактанта, повышается продукция муцинов, меняется соотношение гелевого и золевого компонентов), что проявляется увеличением его вязкости и адгезивности. Трахеобронхиальный секрет начинает прилипать к поверхности слизистой оболочки дыхательных путей.
4. Нарушается активность ресничек, скорость их колебательных движений в вязком трахеобронхиальном секрете резко снижается.
5. Нарушается аэродинамика (ограничивается воздушный поток) за счет сокращения гладкой мускулатуры воздухоносных путей, их сужения и увеличения сопротивления.

Среди них два фактора являются наиболее значимыми для эффективной работы мукоцилиарного транспорта воздухоносных путей: мукоцилиарный эскалатор, который определяется функцией реснитчатого эпителия слизистой оболочки, и реология трахеобронхиального секрета (его повышенные вязко-эластические и адгезивные свойства), которая обусловлена оптимальным соотношением двух его слоев – наружного (геля) и внутреннего (золя) [7]. Как только нарушается мукоцилиарный транспорт, возникает необходимость подключения второго механизма усиления дренажной функции и эвакуации трахеобронхиального секрета – кашля, который обеспечивает высокую скорость выдоха (5–6 л/сек). Кашлевой клиренс не зависит от движения ресничек, но его эффективность тесно связана со свойствами слизи. Чем больше высота и объем слизи, тем эффективнее кашлевой клиренс, и наоборот: чем более вязкая слизь, тем менее эффективен кашлевой клиренс. Другими словами, кашлевой рефлекс направлен на компенсацию нарушений мукоцилиарного транспорта. Рефлекторная дуга кашлевого рефлекса состоит из 5 основных частей (кашлевых рецепторов, афферентных нервов, кашлевого центра, эфферентных нервов и эффекторов). При раздражении кашлевых рецепторов (которые являются окончаниями афферентных нервов блуждающего, тройничного и др.), расположенных в слизистой оболочке дыхательных путей, импульс передается в продолговатый мозг (кашлевой центр) и по эфферентным волокнам возвращается к эффекторам – дыхательным мышцам [10].

Именно поэтому патогенетическая терапия, направленная на восстановление ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является таргетной при лечении различных бронхолегочных заболеваний.

Многофакторность нарушений мукоцилиарного клиренса при бронхолегочных заболеваниях требует и комплексного фармакологического воздействия, направленного на нормализацию ключевых факторов мукоцилиарного транспорта:

- 1) уменьшение вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета, повышение его гидратации за счет уменьшения доли гелевого компонента, увеличения доли золевого компонента и эвакуации из бронхов (муколитики);

- 2) нормализации функции ресничек мерцательного эпителия (мукокинетики);
- 3) восстановление аэродинамики дыхательных путей (бронхолитики).

Именно назначение мукоактивных препаратов, которые воздействуют на ключевые факторы мукоцилиарного транспорта, позволяет восстанавливать его, управлять им у пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями и, как следствие, эффективно устранять хронический продуктивный кашель, который является одним из важнейших симптомов заболеваний нижних дыхательных путей.

МУКОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Среди мукоактивных препаратов выделяют несколько групп: муколитики, мукокинетики, бронхолитики и др.

Муколитики – фармакологические препараты, которые влияют на физико-химические и реологические свойства трахеобронхиального секрета и преимущественно уменьшают его гелевый компонент. Муколитики могут действовать на сам трахеобронхиальный секрет в просвете бронхов (протеолитические ферменты: трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, которые нарушают пептидные связи молекул белка, и ацетилцистеин, который действует на дисульфидные связи мукополисахаридов и гликопротеидов мокроты), или на внутриклеточное образование самого трахеобронхиального секрета (бромгексин, амброксол, карбоцистеин).

В современной фармакологии применение ферментных препаратов вследствие аллергических реакций и усугубления бронхиальной обструкции признается нецелесообразным, а применение ацетилцистеина имеет определенные ограничения по длительному приему препарата [11]. Поэтому среди муколитиков особого внимания заслуживают бромгексин и амброксол.

Бромгексин – классический муколитический препарат, пролекарство, которое в организме метаболизируется с образованием активного метаболита – **амброксола**, определяющего основные эффекты препарата. Бромгексин повышает активность лизосом бокаловидных клеток эпителия дыхательных путей, за счет высвобождения лизосомальных ферментов деполимеризуются мукопротеиновые и мукополисахаридные волокна, гелевый компонент трахеобронхиального секрета уменьшается. Вязкость и липкость трахеобронхиального секрета снижается. Бромгексин эффективно стимулирует выработку сурфактанта и этим снижает адгезивные свойства бронхиального секрета. Одним из уникальных свойств бромгексина является его способность увеличивать проникновение антибиотиков в легочную ткань, что особенно важно при лечении пневмоний и бронхоэктазов. Кроме того, бромгексин проявляет небольшое самостоятельное противокашлевое действие [12].

Мукокинетики (отхаркивающие средства) – фармакологические препараты, которые влияют на физико-химические и реологические свойства трахеобронхиального секрета и увеличивают преимущественно его золе-

вый компонент, восстанавливают подвижность трахеобронхиального секрета, нормализуют функции ресничек мерцательного эпителия и способствуют эвакуации трахеобронхиального секрета из дыхательных путей. Среди мукокинетиков выделяют препараты рефлекторного действия (корень солодки, алтея, первоцвета и др.) и прямого действия (натрия гидрокарбонат, аммония хлорид, калия йодид, гвайфенезин и др.). Для достижения клинического эффекта при применении натрия гидрокарбоната, аммония хлорида и др. требуются относительно высокие дозы, что ограничивает их применение. Клиническая фармакология многих растительных препаратов мукокинетического ряда изучена недостаточно. Наиболее широкое распространение среди мукокинетиков получил гвайфенезин.

Гвайфенезин является уникальным веществом, обладает двойным действием, так как к его свойствам мукокинетики добавляются и свойства муколитика [12]. Основой производства гвайфенезина служит природное вещество гваякол, которое получают из коры гваякового дерева, которое растет на Багамских и Антильских островах и во Флориде. Мукокинетические свойства гвайфенезина связаны с его способностью раздражать рецепторы желудка, стимулировать гастропульмональный рефлекс, увеличивать секрецию бронхиальных желез, увеличивать долю золевого компонента трахеобронхиального секрета (его жидкой части) и восстанавливать функцию ресничек мерцательного эпителия. Муколитические свойства гвайфенезина проявляются в деполимеризации кислых мукополисахаридов, выработке нейтральных полисахаридов и снижении вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета. В результате двойного фармакологического действия гвайфенезина (мукокинетического и муколитического) и его влияния на важнейшие факторы нарушения мукоцилиарного клиренса (уменьшение вязкости и адгезивности трахеобронхиального секрета нормализации функции ресничек мерцательного эпителия) устраняется мукостаз, облегчается удаление мокроты, и непродуктивный кашель становится продуктивным. Имеются доказательства способности гвайфенезина подавлять и гиперсенсиitivность кашлевого рефлекса, что особенно важно у пациентов с ОРВИ, когда чувствительность кашлевых рецепторов резко повышается на фоне воспаления слизистых оболочек дыхательных путей [13]. Кроме того, уникальность гвайфенезина дополнительно связана с его анксиолитическими свойствами (именно благодаря этим фармакологическим свойствам гвайфенезин впервые стали использовать в клинической практике еще в 1912 г.). Анксиолитические свойства гвайфенезина (способность уменьшать тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение) позволили применять его при лечении головных болей напряжения. У пациентов с бронхолегочными заболеваниями и хроническим продуктивным кашлем анксиолитические свойства гвайфенезина благоприятно влияют на невротический компонент, который, как правило, присутствует у таких пациентов [12].

Бронхолитики – фармакологические препараты, которые расширяют бронхи и бронхиолы в легких, что улучшает дыхательную функцию.

Важно отметить, что склонность к бронхиальной обструкции особенно велика у детей первых лет жизни. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями их дыхательных путей: относительно узкие дыхательные пути, их высокое сопротивление, гиперплазия слизистых желез, низкий уровень IgA, недостаточная коллатеральная вентиляция, сниженная эластичность легочной ткани, податливая грудная клетка.

Основными представителями бронхолитиков являются селективные β_2 -адреномиметики. β -адреномиметики возбуждают β_2 -адренорецепторы на гладкомышечных клетках бронхов [14], тем самым увеличивают образование циклического аденозинмонофосфата, уменьшают поток кальция в клетку, снижая бронхиальное сопротивление и восстанавливая аэродинамику дыхательных путей, что является одним из важнейших факторов мукоцилиарного транспорта².

Кроме того, β_2 -адреномиметики оказывают противовоспалительное действие, так как затрудняют высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов, простагландина и других биологически активных веществ в течение длительного времени. Они стимулируют выработку и улучшают отхождение бронхиального секрета, а также восстанавливают целостность реснитчатого эпителия дыхательных путей.

Одним из самых эффективных и безопасных бронходилататоров современной фармакологии является *сальбутамол*. Препарат оказывает бронхолитическое действие, увеличивает жизненную емкость легких, уменьшает сопротивление в дыхательных путях и явления гиперреактивности бронхов [15]. Сальбутамол, стимулируя β_2 -адренорецепторы мукосекретирующих клеток, увеличивает бронхиальную секрецию (серозного компонента трахеобронхиального секрета), уменьшает вязкость, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса. Важно подчеркнуть, что при использовании сальбутамола не обнаружено его системного действия, в частности, на сердечно-сосудистую систему.

Согласно клиническим рекомендациям (2021), разработанным Российским респираторным обществом [16] для лечения пациентов с ОРВИ, острым бронхитом, обусловленным респираторными вирусами и сопровождающимся бронхообструкцией и влажным кашлем, рекомендовано назначение муколитических и отхаркивающих препаратов для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Особого внимания заслуживают мукоактивные средства, так как они воздействуют на главное патогенетическое звено – восстановление мукоцилиарного транспорта.

Известно, что характер кашля (сухой, влажный), а также реологические свойства бронхиального секрета (повышены вязко-эластические или адгезивные свойства секрета или нарушен мукоцилиарный транспорт) во время лечения могут меняться. Поэтому требуется их постоянное изучение в динамике и своевременная замена одного препарата другим, что крайне сложно осуществить практи-

чески. Отсюда врач часто встречается с неэффективностью монотерапии кашля отхаркивающим средством или конкретным муколитиком.

Кстати, даже установление факта продуктивности/непродуктивности кашля оказывается весьма непростым делом, так как такая классификация основывается на субъективной оценке пациентов, а, следовательно, весьма условна, особенно в детской практике [17].

Учитывая многофакторность нарушений мукоцилиарного клиренса при бронхолегочных заболеваниях, возникает необходимость одновременного применения нескольких препаратов, направленных на различные патофизиологические аспекты, лежащие в основе мукостаза.

Необходимость одновременного приема целого ряда лекарственных препаратов значительно снижает комплаентность и увеличивает риски полипрагмазии. Согласно рекомендациям ВОЗ³, фиксированные комбинации лекарственных препаратов позволяют улучшить приверженность терапии, оптимизировать стоимость лечения, снизить риск полипрагмазии.

ПРЕИМУЩЕСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С фармакологической точки зрения самый быстрый положительный эффект можно получить при назначении комбинированных препаратов разнонаправленного взаимодействия, оказывающего сразу на несколько звеньев патогенеза кашля [12, 18, 19].

Именно такой фиксированной комбинацией бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола является оригинальный препарат Аскорил (Гленмарк, Индия). Данная комбинация воздействует синергетически на все факторы мукостаза и включена в клинические рекомендации (2021) по лечению ОРВИ [16].

Недавно на фармацевтическом рынке появился раствор Аскорила. Препарат в форме раствора для приема внутрь, в отличие от сиропа, не содержит сахарозу (0 калорий, 0 XE), может использоваться при ожирении и компенсированном сахарном диабете; не содержит краситель «солнечный закат желтый», что снижает риск аллергических реакций; обладает приятным вкусом смородины и ананаса. Аскорил в форме сиропа и раствора разрешен для применения у детей с 2 лет, а в форме таблеток – с 6.

Бромгексин за счет увеличения синтеза сурфактанта и деполимеризации кислых мукополисахаридов уменьшает адгезивные свойства и вязкость бронхиального секрета, усиливает проникновение антибиотиков в легочную ткань. Гвайфенезин уменьшает вязко-эластические свойства бронхиального секрета, потенцирует эффект бромгексина на уменьшении его адгезивности, стимулирует секрецию бронхиальных желез и запускает «эскалатор» трахеобронхиального секрета через восстановление функции ресничек мерцательного эпителия. Сальбутамол устраняет спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях и увеличивает жизненную емкость легких,

² Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://www.ginasthma.com>.

³ World Health Organization. WHO Drug Information. 2003;17(3). Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/72148/17_3_2003.pdf;jsessionid=62D2D27DDED3BC70B7C-72F3627A6F342?sequence=1.

тормозит выброс медиаторов воспаления, а также уменьшает вязкость бронхиального секрета, активирует реснички мерцательного эпителия и способствует восстановлению мукоцилиарного клиренса.

Аскорил эффективно устраняет продуктивный кашель, который является одним из важнейших симптомов заболеваний нижних дыхательных путей. В настоящее время выявлено, что у перенесших COVID-19 пациентов почти в 72% случаев выявляется бронхообструктивный синдром [20], что делает полезным применение Аскорила после перенесенной инфекции COVID-19. Причем левоментол (разновидность ментола, который входит в состав сиропа и раствора Аскорила в качестве вспомогательного вещества) проявляет выраженное обезболивающее, местнораздражающее, антисептическое и противовоспалительное действие. За счет раздражения чувствительных нервных окончаний левоментол может вызывать легкое анестезирующее действие, чувство прохлады и, как следствие, уменьшать неприятные ощущения, боль в горле. Гвайфенезин, входящий в состав Аскорила, оказывает мягкий анксиолитический эффект, благоприятно влияет на сон, что важно при лечении всех пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Накопленный опыт клинических исследований по оценке эффективности и безопасности Аскорила у пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями (острым и хроническим бронхитом, бронхиальной астмой, ХОБЛ, пневмонией и др.), проведенных в России и за рубежом, показывает высокую эффективность терапии Аскорилом – от 78 до 96% [21–29], что клинически проявляется более быстрым, по сравнению с монотерапией, достоверным улучшением бронхиальной проходимости, уменьшением интенсивности кашля, облегчением отхождения мокроты. У пациентов с острым бронхитом назначение Аскорила помогает смягчить симптоматику и является профилактикой вторичных бактериальных осложнений [30].

У пациентов с ХОБЛ Аскорил уменьшает выраженность кашля уже со 2-го дня лечения [29]. При хроническом бронхите он снижает частоту и тяжесть кашля и улучшает характеристики бронхиального секрета [2, 24]. Фармакологические свойства Аскорила, направленные на коррекцию сурфактанта, повышают эффективность лечения пневмонии [12]. У пациентов с ОРВИ Аскорил показал большую эффективность по сравнению с монотерапией другими мукоактивными препаратами (ацетилцистеин, бромгексин, амброксол, растительные мукокинетики) по критериям динамики дневного и ночного кашля, количества и характера мокроты [24]. В сравнительном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании по сравнению эффективности и безопасности Аскорила с комбинацией сальбутамола + гвайфенезина и комбинации сальбутамола + бромгексина, в котором участвовало 426 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, бронхит у пациентов с бронхиальной астмой), было показано, что именно в группе Аскорила наблюдалось выраженное снижение интенсивности кашля и достоверно большее число пациентов без кашля на 5-й и 7-й день лечения [28]. Аскорил хорошо переносился и проявлял низкий уровень побочных эффектов.

Частота нежелательных эффектов в группе Аскорила была наименьшей и составляла 4,9% по сравнению с комбинациями сальбутамола + гвайфенезина (11,3%) и сальбутамола + бромгексина (9,2%).

Результаты сравнительного клинического исследования по изучению сравнительной эффективности и переносимости Аскорила и амброксола в стандартных дозировках у взрослых пациентов с продуктивным кашлем на фоне острой респираторной инфекции показали достоверно лучшие результаты по купированию дневного и ночного кашля в группе Аскорила. Эффективность терапии кашля сопровождалась улучшением всех показателей качества жизни по опроснику SF-36, однако в группе Аскорила, по сравнению с амброксолом, отмечалась достоверно лучшая динамика социальной и жизненной активности и общего состояния здоровья [26].

Поэтому неслучайно результаты исследования [1], проведенного в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы, Санкт-Петербурга и городов-миллионников в 2021 г., показали, что подавляющее большинство терапевтов (89%) отметили лучшую эффективность именно комбинированных препаратов. Аскорил лидирует по назначениям при остром бронхите (54%), чаще среднего назначения при обострениях хронического бронхита и ХОБЛ (60%), входит в число популярных препаратов для лечения малопродуктивного кашля (71%). Таким образом, клиницистами накоплен большой опыт применения Аскорила у пациентов с бронхолегочными заболеваниями.

Важным патогенетическим звеном различных бронхолегочных заболеваний является мукостаз и нарушение мукоцилиарного транспорта – ключевого механизма защиты дыхательных путей от патогенных агентов. Мукоактивная терапия, направленная на восстановление ключевых факторов мукоцилиарного транспорта, является наиболее эффективной при лечении различных бронхолегочных заболеваний. Многочисленными исследованиями и практическим опытом было показано и доказано, что благодаря синергетическому фармакодинамическому воздействию компонентов (бромгексина, гвайфенезина, сальбутамола) на все факторы патогенеза нарушений мукоцилиарного транспорта (количественные и качественные показатели бронхиального секрета, нормализация функции ресничек мерцательного эпителия, понижение тонуса гладких мышц бронхов) Аскорил эффективно устраняет дневной и ночной кашель, улучшает показатели качества жизни, социальную и жизненную активность, общее самочувствие пациентов [25, 26] и поэтому с полным правом может рассматриваться как таргетная патогенетическая терапия при лечении различных бронхолегочных заболеваний.

Аскорил за счет многокомпонентного действия при необходимости может не только перевести сухой кашель во влажный или восстановить реологические свойства бронхиального секрета, но и уменьшить отек слизистой оболочки бронхов, а также снизить гиперреактивность дыхательных путей, что обеспечивает полноценное восстановление бронхиальной проходимости и предупреждает развитие подострого/хронического кашля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный препарат Аскорил – это быстрый (с 1-го дня лечения) клинический эффект благодаря фармакодинамическому синергизму компонентов, который проявляется в более быстром выздоровлении по сравнению с монокомпонентными препаратами и снижении потребности в назначении антибактериаль-

ных препаратов. При этом он имеет хорошую переносимость вследствие сниженных дозировок и обеспечивает высокую комплаентность. Аскорил имеет несколько удобных лекарственных форм (раствор для приема внутрь, сироп, таблетки) и простую схему приема.



Поступила / Received 02.09.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.09.2022

Принята в печать / Accepted 18.09.2022

Список литературы / References

1. Зайцев А.А., Белоцерковская Ю.Г. Мукоактивная и противокашлевая терапия при острых респираторных заболеваниях в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2021;(2):75–80. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>.
Zaitsev A.A., Belotserkovskaya Yu.G. Mucoactive and antitussive therapy of acute respiratory diseases in real clinical practice. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2021;(2):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12693>.
2. Клячкина И.Л. Лечение кашля при ОРВИ и гриппе. *PMJ*. 2012;(6):278–285. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/.
Klyachkina I.L. Treatment of cough with SARS and influenza. *RMJ*. 2012;(6):278–285. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Lechenie_kashlya_pri_ORVI_i_grippe/.
3. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. *Пульмонология*. 1999;(2):6–9. Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3157>.
Chuchalin A.G. Infectious diseases in the lower respiratory tract. *Pulmonologiya*. 1999;(2):6–9. (In Russ.) Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3157>.
4. Hayden F.G. Introduction: emerging importance of the rhinovirus. *Am J Med*. 2002;112(6 Suppl. 1):15–35. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01057-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01057-9).
5. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2008;(8):10–13. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613472>.
Zaitsev A.A. Treatment of acute respiratory viral infections. *Lechaschi Vrach*. 2008;(8):10–13. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/08/5613472>.
6. Геппе Н.А., Козлова Л.В., Горелов А.В., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Абдрахманова С.Т. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
Geppe N.A., Kozlova L.V., Gorelov A.V., Kondyurina E.G., Malakhov A.B., Abdrakhmanova S.T. et al. *Acute respiratory tract infections in children. Diagnosis, treatment, prevention*. Moscow: MedKom-Pro; 2018. 200 p. (In Russ.)
7. Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт, как основной механизм защиты легких. *PMJ*. 2007;(5):357–362. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_ osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
Novikov Yu.K. Mucociliary transport as the main defense mechanism of the lungs. *RMJ*. 2007;(5):357–362. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Mukociliarnyy_transport_kak_ osnovnoy_mehanizm_zaschity_legkih/.
8. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей. *PMJ*. 2018;3(1):30–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
Kniazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases. *RMJ*. 2018;3(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey/.
9. Оковитый С.В., Марьюшкина В.С., Суханов Д.С., Селизарова Н.О. Фармакологические подходы к рациональному выбору комбинированных мукоактивных препаратов. *Лечащий врач*. 2020;(12):41–45. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
Okovity S.V., Mar'yushkina V.S., Sukhanov D.S., Selizarova N.O. Pharmacological approaches to the rational choice of combined mucoactive drugs. *Lechaschi Vrach*. 2020;(12):41–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.95.33.009>.
10. Абросимов В.Н. Основы патофизиологии кашля. Глава 1. *Лечащий врач*. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437060/>.
Abrosimov V.N. Fundamentals of the pathophysiology of cough. Chapter 1. *Lechaschi Vrach*. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437060/>.
11. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
12. Шмелева Н.М. Применение комбинированного мукоактивного Аскорил при заболеваниях органов дыхания. *PMJ*. 2012;(34):1671–1677. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/.
Shmeleva N.M. The use of the combined mucoregulator Ascoril in diseases of the respiratory system. *RMJ*. 2012;(34):1671–1677. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Primenenie_kombinirovannogo_mukoregulyatora_Askoril_pri_zabolevaniyah_organov_dyhaniya/.
13. Dicipinigitis P.V., Gayle Y.E. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest*. 2003;124(6):2178–2181. <https://doi.org/10.1378/chest.124.6.2178>.
14. Brandt D.R., Ross E.M. Catecholamine-stimulated GTPase cycle. Multiple sites of regulation by beta-adrenergic receptor and Mg²⁺ studied in reconstituted receptor-Gs vesicles. *J Biol Chem*. 1986;261(4):1656–1664. Available at: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(17\)35991-4/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(17)35991-4/pdf).
15. Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *PMJ*. 2016;(16):1051–1058. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/.
Klyachkina I.L. Early treatment of a cold – prevention of post-infectious cough. *RMJ*. 2016;(16):1051–1058. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/.
16. Чуланов В.П., Горелов А.В., Малахов А.Г., Зайцев А.А., Малеев В.В., Арсланова Л.В. и др. *Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2021. 65 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1.
Chulanov V.P., Gorelov A.V., Malayin A.G., Zaitsev A.A., Maleev V.V., Arslanova L.V. et al. *Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 65 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1.
17. Чучалин А.Г. (ред.). *Пульмонология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 960 с.
Chuchalin A.G. (ed.). *Pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 960 p. (In Russ.)
18. Панякина М.А., Овчинников А.Ю., Коростелев С.А. Постинфекционный кашель – современный взгляд на патогенез и возможности терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(4):78–81. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/4/030042-46682013417>.
Panyakina M.A., Ovchinnikov A.Yu., Korostelev S.A. Postinfectious cough – a modern view to the pathogenesis and treatment options. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2013;78(4):78–81. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2013/4/030042-46682013417>.
19. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель*. 2-е изд. М.: Эхо; 2012. 128 с.
Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough*. 2nd ed. M.: Ekho; 2012. 128 p. (In Russ.)
20. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование. *Пульмонология*. 2022;32(4):539–547. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>.
Leshchenko I.V., Esaulova N.A. Postcovid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: large-scale study. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):539–547. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>.
21. Ровкина Е.И. Эффективность и безопасность отхаркивающего лекарственного средства Аскорил. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2000;(4):54–55.

- Rovkina E.I. Efficacy and safety of the expectorant drug Ascoril. *New St Petersburg Medical Gazette*. 2000;(4):54–55. (In Russ.)
22. Ainaipure S.S., Desai A., Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. *J Indian Med Assoc*. 2001;99(2):111. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11482804/>.
 23. Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «Аскорил» в амбулаторной практике. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2002;(1):68–70.
Fedoseev G.B., Orlova N.Yu., Shalyuga L.V. The use of the drug Ascoril in outpatient practice. *New St Petersburg Medical Gazette*. 2002;(1):68–70. (In Russ.)
 24. Клячкина И.Л. Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска. *Фарматека*. 2010;(5):125–132. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7782>.
Klyachkina I.L. Treatment of cough in acute respiratory infection and influenza in patients at risk. *Pharmateka*. 2010;(5):125–132. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7782>.
 25. Нургожин Т.С., Гуляев А.Е., Ермакбаева Б.А., Жаугашева С.К., Абуова Г.Т., Ан Э.А., Омаров Е.А. Результаты международного многоцентрового неинтервенционного клинического исследования эффективности и безопасности препарата Аскорил Экспекторант в лечении кашля в Республике Казахстан и Республике Узбекистан. *Медицина (Алматы)*. 2013;(1):16–21. Режим доступа: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf.
Nurgozhin T.S., Gulyaev A.E., Ermakbaeva B.A., Zhaugasheva S.K., Abuova G.T., An E.A., Omarov E.A. The results of an international multicenter non-interventional clinical study of the efficacy and safety of the drug Ascoril Expectorant in the treatment of cough in the Republic of Kazakhstan and the Republic of Uzbekistan. *Medicine (Almaty)*. 2013;(1):16–21. (In Russ.) Available at: http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2013/2013-1/M_01-13_16-21.pdf.
 26. Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Возможности терапии кашля при ОРВИ в практике оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):86–89. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2014/2/030042-46682014220>.
Ovchinnikov A.Yu., Panyakina M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. The therapeutic modalities for the management of cough associated with acute respiratory viral infection used in the practical work of an otolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):86–89. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringolog-ii/2014/2/030042-46682014220>.
 27. Мещеряков В.В., Синевич О.Ю., Павлинова Е.Б., Рябикова Д.А., Каштанова В.К., Сафонова Т.И. и др. Эффективность и безопасность оральной формы сальбутамола (на примере препарата Аскорил) в лечении обострений бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2003;82(6):68–70. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
Meshcheryakov V.V., Sinevich O.Yu., Pavlinova E.B., Ryabikova D.A., Kashtanova V.K., Safonova T.I. et al. Efficacy and safety of the oral form of salbutamol (as exemplified by Ascoril) in the treatment of bronchial asthma exacerbations in children. *Pediatrics*. 2003;82(6):68–70. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=278§ion=1746>.
 28. Prabhu Shankar S., Chandrashekar S., Bolmall C.S., Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410/>.
 29. Григорьева Н.Ю. Оценка клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата Аскорил у больных с коморбидной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией. *РМЖ*. 2013;(29):1475–1479. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ocenka_klinicheskoy_effektivnosti_i_bezopasnosti_kombinirovannogo_preparata_Askoril_u_bolnykh_s_komorbidnoy_bronholegochnoy_i_serdechno-sosudistoy_patologiy/.
Grigorieva N.Yu. Evaluation of the clinical efficacy and safety of the combined drug Ascoril in patients with comorbid bronchopulmonary and cardiovascular pathology. *RMJ*. 2013;(29):1475–1479. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ocenka_klinicheskoy_effektivnosti_i_bezopasnosti_kombinirovannogo_preparata_Askoril_u_bolnykh_s_komorbidnoy_bronholegochnoy_i_serdechno-sosudistoy_patologiy/.
 30. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Утешева М.Г. Применение комбинированной терапии при лечении острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011;(1):58–62. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.
Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utyusheva M.G. The use of combination therapy in the treatment of acute respiratory diseases in children. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2011;(1):58–62. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/primenenie_kombinirovannoy_terapii_pri_lechenii_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.

Информация об авторах:

Поморцева Ирина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры истории медицины и социально-гуманитарных наук, Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; irensmail@gmail.com
Михайлов Игорь Борисович, д.м.н., профессор, заведующий курсом клинической фармакологии кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; mikhalova@gmail.com

Information about the authors:

Irina V. Pomortseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of the History of Medicine and Social Sciences and Humanities, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; irensmail@gmail.com
Igor B. Mikhailov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of Clinical Pharmacology of the Department of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; mikhalova@gmail.com