

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2020



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

• Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов • Тиннитус: клинико-диагностические особенности • Клинико-анатомический портрет больных с тяжелым течением COVID-19 • Применение бактериального лизата ОМ-85 в терапии острых инфекций дыхательных путей

• Реабилитация детей с церебральными параличами, страдающих эпилепсией: оценка эффективности и безопасности • Нейролейкемия – клинический случай

Из практики. Остеопороз

• Опыт применения парентеральной формы ибандроновой кислоты при лечении постменопаузального остеопороза

Страничка педиатра

• Предоперационные предикторы развития тромбозов у детей с врожденными пороками сердца • Дисфункция эндотелия у детей с гемолитико-уремическим синдромом

Актуальная тема

• Кишечный барьер и дерматологические заболевания • Применение комбинированного препарата НПВП с витаминами группы В при заболеваниях костно-мышечного аппарата • Коморбидность как междисциплинарная проблема

Клинические исследования

• Новые возможности фитотерапии в лечении инфекций мочевыводящих путей

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**



Фармакодинамические подходы к применению мукоактивных препаратов

С. В. Оковитый*,¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Зайцев**, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Анисимова*, кандидат биологических наук, доцент

* ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

** ФГБУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме. Кашель – рефлекторная, защитно-приспособительная реакция организма, направленная на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически измененного трахеобронхиального секрета. Кашель – один из наиболее важных компонентов легочного клиренса, включающий тогда, когда естественные механизмы не справляются. Он может иметь как положительное значение (очищение дыхательных путей), так и негативное (утомляет больного, нарушает сон, питание, может привести к различным осложнениям). Поэтому управление кашлем с использованием фармакологических и нефармакологических методов может уменьшить его в случае чрезмерной выраженности и улучшить легочный клиренс. Основу фармакотерапии кашля составляют мукоактивные препараты, образующие четыре фармакологические группы: экспекторанты (отхаркивающие), муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы. Кроме того, в отдельных случаях могут быть использованы препараты, подавляющие кашлевой рефлекс в центральном или периферическом звене. Все они обеспечивают симптоматическое облегчение кашля и сокращают продолжительность симптомов. Выбор препаратов для управления кашлем определяется их фармакодинамикой и особенностями влияния на характер бронхиального секрета.

Ключевые слова: кашель, управление кашлем, муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы, экспекторанты.

Pharmacodynamic approaches to the use of mucoactive drugs

S. V. Okovity*,¹, A. A. Zaitsev**, N. A. Anisimova*

* Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

** N. N. Burdenko Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. Cough is a reflex, protective and adaptive reaction of the body aimed at removing foreign sub-stances and/or pathologically altered tracheobronchial secretions from the respiratory tract. Cough is one of the most important components of pulmonary clearance, which is activated when natural mechanisms fail. It can have both a positive value (clearing the airways) and a negative value (it tires the patient, disrupts sleep, nutrition, and can lead to various complications). Therefore, the treatment of cough using pharmacological and nonmedicinal methods can reduce it in the case of excessive severity and improve pulmonary clearance. The basis of cough pharmacotherapy is mucoactive drugs, which form four pharmacological groups: expectorants, mucolytics, mucokinetics, mucoregulators. In addition, in some cases, drugs can be used to suppress the cough reflex in the central or peripheral link. All of them provide symptomatic cough relief and reduce the duration of symptoms. The choice of medicines for the treatment of cough is determined by their pharmacodynamics and features of influence on the nature of bronchial secretions.

Keywords: cough, cough managing, mucolytics, mucokinetics, mucoregulators, expectorants.

В настоящее время, согласно результатам эпидемиологических исследований, кашель является самой частой причиной обращения за амбулаторной медицинской помощью [1]. Хронический кашель также составляет крайне важную проблему для практического здравоохранения в связи с тем, что примерно 11-18% жителей в различных странах мира предъявляют жалобы подобного рода [2, 3].

Кашель является естественной защитной реакцией организма, которая может иметь как положительное значение (очищение дыхательных путей), так и негативное (утомляет больного, нарушает сон, питание, может привести

к различным осложнениям). Поэтому управление кашлем с использованием фармакологических и нефармакологических методов может уменьшить его в случае чрезмерной выраженности и улучшить мукоцилиарный клиренс [3].

Для управления кашлем применяется широкий арсенал противокашлевых и мукоактивных препаратов. Основу фармакотерапии кашля составляют мукоактивные препараты, образующие четыре фармакологических группы: экспекторанты (отхаркивающие), муколитики, мукокинетики, мукорегуляторы. Все они обеспечивают симптоматическое облегчение кашля и сокращают продолжительность симптомов. Их механизмы мукоактивного действия, как правило, характеризуются значительной поликомпонентностью, однако клиническая значимость отдельных элементов этих механизмов остается неясной. Также эти препараты нередко могут оказывать дополнительные

¹ Контактная информация: okovityu@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.62.62.001

Классификация муколитиков, мукокинетиков и мукорегуляторов			
Муколитики	Мукокинетики		Мукорегуляторы
	Прямого действия	Непрямого действия	
N-ацетилцистеин Эрдостеин Дорназа альфа	β_2 -адрено-миметики	Бромгексин Амброксол	Карбоцистеин М-холиноблокаторы Ингаляционные глюкокортикоиды Макролиды

Таблица 1

фармакологические эффекты (например, антиоксидантный), которые могут способствовать их клинической пользе при лечении респираторных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

В то же время следует отметить, что подтвердить высокую клиническую эффективность мукоактивных препаратов удается не всегда [4, 5]. Противоречивые клинические данные, проанализированные в нескольких обзорах, вероятно, являются следствием сочетания нескольких факторов, таких как различные дизайны исследований, саморазрешающийся характер заболеваний, применение различных препаратов по разным показаниям, отсутствие четко определенных стандартов исследования. Также нет четкого консенсуса относительно конечных точек, которые должны использоваться в клинических исследованиях эффективности муколитиков [6].

За прошедшие годы были раскрыты многие тонкие механизмы действия мукоактивных препаратов, уточнены их фармакологические эффекты и клиническая эффективность. Это позволило пересмотреть устоявшиеся ранее подходы к их классификации и предложить алгоритм их применения с учетом фармакодинамических особенностей.

Муколитики

Исторически в нашей стране большую часть мукоактивных средств относили именно к этой группе [7-10]. Однако в настоящее время в качестве муколитиков рассматриваются только препараты, которые уменьшают вязкость мокроты за счет разрушения третичной структуры бронхиального секрета, — N-ацетилцистеин [11-15] и эрдостеин [8, 12, 16]. Они преимущественно влияют на гелевый

слой бронхиального секрета, оказывая свое мукоактивное действие в просвете бронхов. Количество бронхиального секрета при этом существенно не изменяется.

Обоим препаратам присуще заметное антиоксидантное действие. Оно, по-видимому, имеет определенное клиническое значение при длительном применении [17, 18], однако при коротких курсах его ценность не ясна.

К этой же группе может быть отнесена дорназа альфа, расщепляющая ДНК в бронхиальном секрете и выраженно уменьшающая вязкость мокроты при муковисцидозе.

Мукокинетики

Препараты этой группы повышают транспортабельность секрета за счет улучшения мукоцилиарного транспорта и механизмов кашля. К этой группе относят вазациноиды — бромгексин [12, 16] и его активный метаболит амброксол [11, 12, 16]. Важным компонентом действия этих препаратов является влияние как на состав образующегося бронхиального секрета (в основном на гелевый слой), так и вторично, за счет изменения его реологических свойств, — на мукоцилиарный клиренс. Количество и подвижность бронхиального секрета под влиянием этих средств несколько увеличивается.

Учитывая способность препаратов этой группы влиять на мукоцилиарный клиренс, к ним также можно отнести средства с прямым активирующим действием на этот процесс — бета-2-адреномиметики и метилксантины [9, 10, 12, 13, 16]. Однако если бета-2-адреномиметики включают иногда в состав комбинированных мукоактивных средств, то метилксантины в силу непредсказуемости их фармакокинетики, медленного развития мукокинетического эффекта и риска побочных эффектов для этой цели не используют.

Мукорегуляторы

Эти мукоактивные средства способны регулировать синтез секрета и уменьшать его гиперпродукцию. Основным представителем группы является карбоцистеин [8-10, 12, 14]. Под влиянием препарата происходит восстановление образования нормального бронхиального секрета, что вторично приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса. Важно отметить, что при этом уменьшается число бокаловидных клеток и слизистых желез, что приводит к уменьшению образования слизи. Важным представляется и умеренное противовоспалительное действие препарата, развивающееся при длительном его применении.

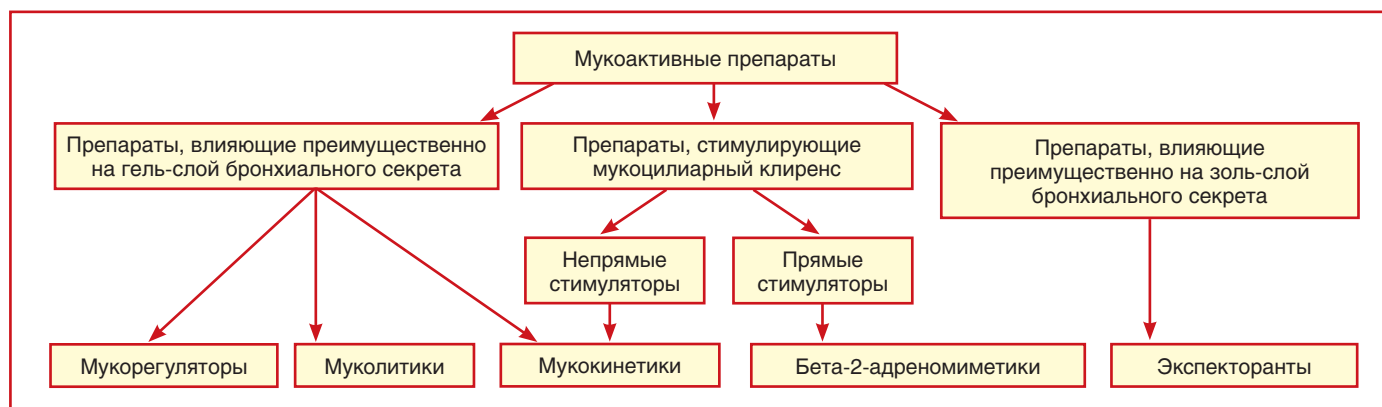


Рис. 1. Классификация мукоактивных препаратов по влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета

Таблица 2

Классификация экспекторантов (отхаркивающих)				
Местные регидратанты и секретолитики	Препараты резорбтивного действия	Препараты рефлекторного действия		
Увеличивают гидратацию слизистой	Воздействуют непосредственно на бронхиальные железы	Воздействуют на бронхиальные железы через мукокинетический вагусный гастропульмонарный рефлекс		
		Эметины	Сапонины	Эфирные масла
- Гипертонические (3–7%) растворы NaCl - Раствор натрия гидрокарбоната (1–5%) - Минеральная вода типа «Боржоми» - Эфирные масла	- Калия бромид - Натрия бензоат - Аммония хлорид - Гвайфенезин - Терпингидрат - Мукалтин - Аллея лекарственного корня - Фиалки трехцветной трава - Мать-и-мачехи листья - Подорожника большого листья	Термopsis ланцетной трава	- Солодки корни - Синюхи корневище с корнями - Девясила корневище с корнями - Первоцвета корневище с корнями - Плюща листья	- Тимьяна обыкновенного трава - Аниса обыкновенного семена - Аниса обыкновенного плоды - Эвкалипта прутовидного листья - Багульника болотного побеги - Шалфея лекарственного листья - Мята перечной листья - Душицы обыкновенной трава

Благодаря способности уменьшать гиперпродукцию бронхиального секрета, мукорегулирующим эффектом обладают также М-холиноблокаторы [11–13, 16], ингаляционные глюкокортикоиды и макролиды [12, 13, 16].

Экспекторанты (отхаркивающие)

Включают препараты резорбтивного действия (эффект развивается после всасывания и выделения через слизистую бронхов) и рефлекторного (эффект реализуется через мукокинетический вагусный гастропульмонарный рефлекс) (табл. 3) [13, 16]. Независимо от типа действия эти средства увеличивают объем секрета и/или его гидратацию [16, 19]. Преимущественное действие препаратов оказывает на зольевый слой бронхиального секрета, что приводит к уменьшению сопротивления среды движущимся ресничкам цилиарных клеток и облегчению мукоцилиарного клиренса. Однако при использовании высоких доз, комбинировании с противокашлевыми агентами или уменьшении дренажной функции бронхов (назначение препаратов на ночь, у больных с постельным режимом) возможно чрезмерное повышение продукции водянистого секрета с увеличением толщины золь-слоя, что приводит к затеканию слизи в нижние отделы легких [13].

Эта группа препаратов представлена большим количеством комбинированных лекарственных средств (как между препаратами внутри группы, так и с другими мукоактивными средствами), которые могут воздействовать одновременно на несколько механизмов формирования бронхиального секрета. При выборе оптимальной комбинации необходимо учитывать следующие моменты [9]:

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

Местные регидратанты и секретолитики увеличивают гидратацию слизистой при их ингаляционном применении, эффективно стимулируют отхаркивание, уменьшают вязкость мокроты. При сухом кашле могут быть ингаляционно использованы 5% раствор натрия гидрокарбоната, при влажном с густой вязкой мокротой кашле — 1% раствор натрия гидрокарбоната, 3% раствор натрия хлорида. Чем более густая мокрота, тем более концентрированному раствору натрия хлорида следует отдать предпочтение — до 7% [8, 20]. Применение с помощью небулайзера 7% раствора натрия хлорида продемонстрировало свою эффективность у пациентов с бронхоэктазами, увеличивая объем форсированного выдоха за 1 секунду и форсированной жизненной емкости легких, улучшая качество жизни, а также снижая частоту применения антибиотиков и обращений за неотложной помощью. Кроме того, уменьшалась вязкость мокроты и улучшалось ее отделение [21]. Следует отметить, что пациентам с гиперреактивностью бронхов перед введением гипертонического раствора следует производить ингаляцию бронходилататора.

Классификации мукоактивных препаратов по фармакологическим группам, влиянию на мукоцилиарный клиренс и состав бронхиального секрета представлены на рис. 1 и в табл. 1 и 2 [10, 12–16].

Выбор препаратов для управления кашлем определяется их фармакодинамикой и особенностями влияния на характер бронхиального секрета.

Так, при сухом кашле основу выбора составляет влияние патологического симптома на качество жизни. В зависимости от выраженности негативного влияния кашля на повседневную деятельность и/или ночной сон для подавления кашля могут быть использованы либо препараты периферического действия (бутамират, преноксидиазин), либо центрального действия (кодеин, декстрометорфан).

Арсенал противокашлевых средств центрального действия в последние годы значительно сократился — с рынка ушли многие комбинированные средства и фактически как противокашлевые препараты могут быть использованы комбинации «кодеин + натрия гидрокарбонат + терпингидрат» или «декстрометорфан + терпингидрат + левоментол». Другие кодеин-содержащие комбинации позициони-

руются как обезболивающие средства, а декстрометорфан-содержащие — как «противопростудные» [22]. Выбор между двумя группами препаратов для подавления кашля определяется степенью влияния последнего на качество жизни пациента — при умеренном можно воспользоваться средствами периферического действия, при выраженном предпочтение стоит отдать препаратам центрального действия (рис. 2). Это объясняется меньшей выраженностью противокашлевого эффекта у препаратов периферического действия по сравнению с опиоидергическими средствами [23].

Если же кашель не оказывает выраженного негативно-го влияния на состояние больного, тогда рациональнее воспользоваться экспекторантами как для системного, так и местного действия. Среди системных препаратов предпочтение следует отдавать средствам резорбтивного действия, в первую очередь растительным, компоненты которых, выделяясь через слизистую бронхов, обеспечат не только увеличение гидратации секрета и его отхождение, но и уменьшат раздражение слизистой бронхов. Дополнить лечение можно ингаляциями с раствором натрия бикарбонатом (5%) или эфирными маслами.

Если кашель продуктивный, критерием выбора препаратов может быть количество отделяемой мокроты. При малом количестве откашливаемой мокроты тактика фармакотерапии может быть нацелена на увеличение образования легко отделяемого бронхиального секрета с помощью экспекторантов (рефлекторного или резорбтивного действия), а также стимуляции мукоцилиарного клиренса с помощью мукокинетиков (бромгексина, амброксола). Это позволит уменьшить вязкость и адгезивность бронхиального секрета и обеспечить достаточную эффективность мукоцилиарного и кашлевого клиренса. Системную терапию могут дополнить ингаляции с раствором натрия гидрокарбоната (1%) или мукокинетиком амброксолом (рис. 3).

Если количество мокроты умеренное, используют мукокинетики, муколитики и мукорегуляторы. Выбор среди

различных представителей этих групп не имеет очевидных критериев, однако их дополнительные фармакодинамические эффекты и клиническая эффективность могут помочь отдать обоснованное предпочтение тому или иному средству. Так, пациентам с хорошо выраженным кашлевым рефлексом можно рекомендовать использование муколитиков. Кроме того, наряду с мукорегуляторами эти препараты могут быть средствами выбора у курильщиков и пациентов с ХОБЛ. У таких пациентов они способны проявлять антиоксидантные свойства и могут уменьшать число обострений ХОБЛ, улучшать качество жизни [24, 25]. Так, применение эрдостеина у больных ХОБЛ позволило уменьшить число обострений заболевания (от 19,4% до 36,9%) и ассоциированных с ними госпитализаций, достоверно улучшить легочную функцию, переносимость физической нагрузки и качество жизни по сравнению с плацебо [26, 27].

У больных со сниженным кашлевым рефлексом (ослабленных, пожилого и старческого возраста, маленьких детей, пациентов, перенесших травмы грудной клетки, и др.) оптимальным выбором будут мукокинетики, улучшающие не только реологические свойства бронхиального секрета, но и стимулирующие мукоцилиарный клиренс, что снижает усилия, прилагаемые для экспекторации мокроты [28]. Аддитивный эффект может оказать добавление к системной терапии ингаляций с амброксолом или 3-7% раствором натрия хлорида.

При отделении большого количества мокроты дополнительного стимулирования продукции бронхиального секрета не требуется, поэтому наиболее рационально использовать мукорегулятор карбоцистеин, который не влияет на его объем или даже несколько уменьшает.

В целом результаты контролируемых и наблюдательных исследований, а также опыт многолетней клинической практики и реальный жизненный опыт свидетельствуют, что препараты для управления кашлем в рекомендуемых дозах полезны в терапии заболеваний верхних и нижних дыхательных путей и достаточно безопасны. ■

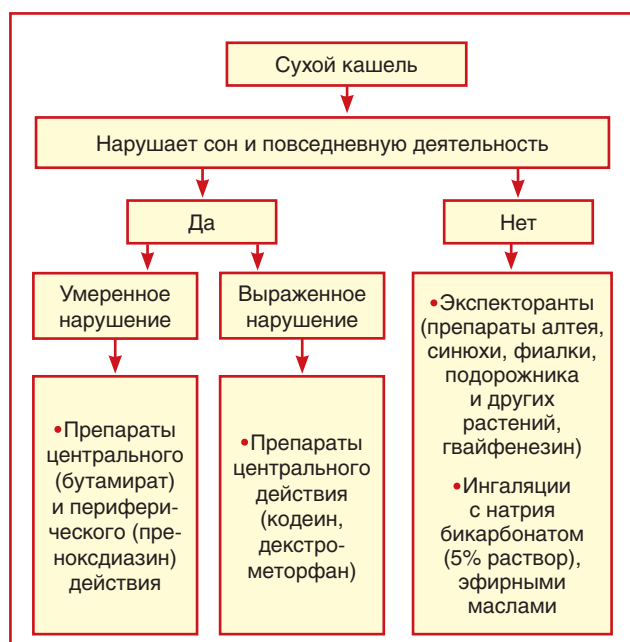


Рис. 2. Алгоритм выбора препарата при сухом кашле

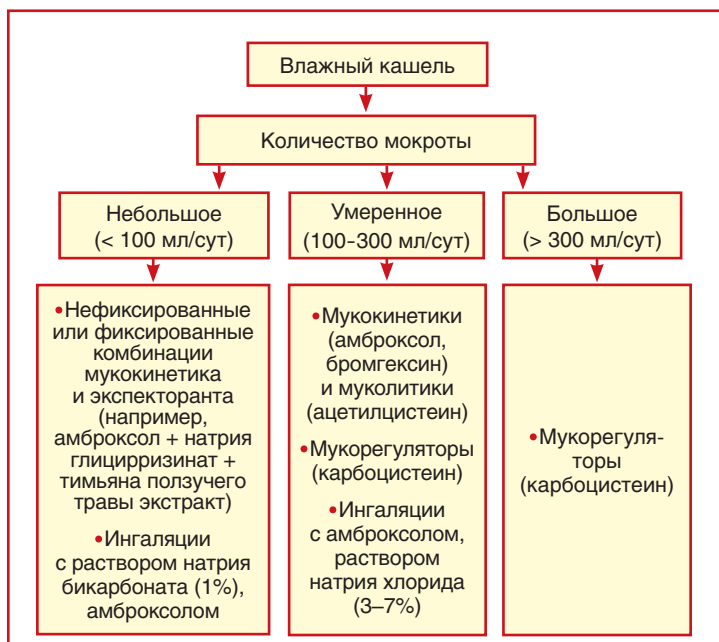


Рис. 3. Алгоритм выбора препарата при влажном кашле

Литература/References

1. Finley C. R., Chan D. S., Garrison S. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review // *Can Fam Physician*. 2018; 64 (11): 832-840.
2. Morice A. H., McGarvey L., Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults // *Thorax*. 2006; 61 (Suppl. 1): i1-i24.
3. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. М.: Изд. «Эхо», 2012. [Chuchalin A. G., Abrosimov V. N. Kasha [Cough]. M.: Echo, 2012 (in Russ.).]
4. Poole P., Chong J., Cates C. J. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 7: CD001287.
5. Smith S. M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 11: CD001831.
6. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? // *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2019; 12: 1179550618821930.
7. Харкевич Д. А. Фармакология. 12-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Kharkevich D. A. Farmakologiya [Pharmacology]. M.: GEOTAR-Media, 2017 (in Russ.).]
8. Амелина Е. Л., Анаев Э. Х., Красовский С. А. и др. Мукоактивная терапия. М.: Атмосфера, 2006. [Amelina E. L., Anae E. X., Krasovskiy S. A. et al. Mukoaktivnaya terapiya [Mucoactive therapy]. M.: Atmosphere, 2008 (in Russ.).]
9. Оковитый С. В., Анисимова Н. А. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии // *PMJ*. 2011; 23: 1450-1457. [Okovityi S. V., Anisimova N. A. Farmakologicheskie podkhody k protivokashlevoi terapii [Pharmacological approaches to antitussive therapy] // *RMJ*. 2011; 23: 1450-457 (in Russ.).]
10. Зайцев А. А., Оковитый С. В. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармако-терапия // *Терапевтический архив*. 2014; 12: 85-91. [Zaitsev A. A., Okovityi S. V. Kasha: differentsialnyi diagnoz i ratsionalnaya farmakoterapiya [Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 12: 85-91 (in Russ.).]
11. Albrecht H. H., Dicpinigaitis P. V., Guenin E. P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections // *Multidiscip Respir Med*. 2017; 12: 31.
12. Balsamo R., Lanata L., Egan C. G. Mucoactive drugs // *Eur Respir Rev*. 2010; 19 (116): 127-133.
13. Rubin B. K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents // *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 (Suppl 1): S215-219.
14. Синопальников А. И., Клячкина И. Л. Кашель. М.: МИА, 2013. [Sinopalnikov A. I., Klyachkina I. L. Kasha [Cough]. M.: MIA, 2013 (in Russ.).]
15. Зайцев А. А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора // *Практическая пульмонология*. 2019; 3: 77-82. [Zaitsev A. A. Mukoaktivnaya farmakoterapiya: osnovy ratsionalnogo vybora [Mucoactive pharma-cotherapy: the basics of rational choice] // *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2019; 3: 77-82 (In Russ.).]
16. Rogers D. F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases // *Respiratory Care*. 2007; 52 (9): 1176-1197.
17. Dal Negro R. W., Visconti M., Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial // *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 33: 47-51.
18. Shen Y., Cai W., Lei S., Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *COPD*. 2014; 11 (3): 351-358.
19. Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике // *Медицинский совет*. 2018; 2: 93-97. [Melnikova I. M., Mizernitsky Yu. I. Kombinirovannye otkharkivayuschie preparaty rastitelnogo proiskhozhdeniya v pediatricheskoi praktike [Combination herbal expectorants in pediatric practice] // *Meditsinskii sovet*. 2018; 2: 93-97 (In Russ.).]
20. British National Formulary (BNF 67) / BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmaceutical Press, 2014.
21. Kellett F., Robert N. M. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis // *Respir Med*. 2011; 105 (12): 1831-1835.
22. Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс]. М., 2020. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Дата обращения: 18.02.2020-03.03.2020). [Gosudarsvennyi reestr lekarsvennykh lekarstvennykh sredstv [The State Register of Medicinal Products]: [Electronic resource]. Moscow, 2020. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Accessed: 18.02.2020-03.03.2020).]
23. Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A. H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers // *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78 (6): 1272-1280.
24. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации Российского респираторного общества, 2018: [Электронный ресурс]. М.: МОО «Российское респираторное общество», 2020. URL: http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendacii_hobl.pdf (Дата обращения: 06.03.2020). [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezнь legkikh: Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical recommendations of the Russian respiratory society], 2018: [Electronic resource]. Moscow, MOO «Russian respiratory society», 2020. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (Accessed: 06.03.2020) (In Russ.).]
25. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2020: [Electronic resource]. GOLD, 2020. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMv.pdf. (Accessed: 06.03.2020).
26. Dal Negro R. W., Wedzicha J. A., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicero A. F., Pozzi E., Calverley P. M. A.; RESTORE group Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RE-STORE study // *Eur Respir J*. 2017; 50 (4): pii:1700711.
27. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R., Da Porto R., Dolcetti A., Grandi P., Garuti G., Guffanti E., Roversi P., De Guglielmo M., Potena A. EQUALIFE Study Group. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE study // *Drugs Exp Clin Res*. 2004; 30 (4): 143-152.
28. Клячкина И. Л., Синопальников А. И. Амброксол в программе лечения хронических бронхо-легочных заболеваний // *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 83-92. [Klyachkina I. L., Sinopalnikov A. I. Ambroxol v programme lecheniya khronicheskikh bronkhole-gochnykh zabolevanii [Ambroxol for the treatment of chronic bronchopulmonary diseases] // *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2018; 2: 83-92 (In Russ.).]