

Скепьян Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Skepyan E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Основы рационального применения и обзор имеющихся на рынке противокашлевых лекарственных средств*

Basics of Rational Use and Overview
of the Antitussive Medicines Available on the Market

Резюме

Кашель – одно из наиболее частых клинических проявлений острых инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. В статье рассмотрены классификация, причины возникновения, подходы к диагностике и лечению кашля. Представлена классификация противокашлевых лекарственных средств. Описаны клинико-фармакологические особенности применения отдельных противокашлевых лекарственных средств и даны рекомендации по их применению в клинической практике.

Ключевые слова: кашель, противокашлевые лекарственные средства центрального, смешанного, периферического действия, декстрометорфан, бутамират, преноксдиазин, Ренгалин, бронхолитин.

Abstract

Cough is one of the most common clinical manifestations of acute infectious diseases of the upper and lower respiratory tract. In the article, there are discussed the classification, causes, approaches to the diagnosis and treatment of cough. The classification of antitussive drugs is presented. The clinical and pharmacological features of the use of certain antitussive drugs are described and recommendations for their use in clinical practice are given.

Keywords: cough, antitussive drugs of central, mixed, peripheral action, dexametartan, butamirate, prenoxdiazine, Rengalin, bronholitin.

* На правах рекламы.

■ ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с жалобой на кашель – одни из наиболее частых посетителей врачей первичного звена, терапевтов, пульмонологов и других специалистов. Среди жалоб родителей при обращении к педиатру с ребенком кашель входит в число пяти самых распространенных [8, 9]. Хронический кашель является наиболее частым симптомом, который отмечается приблизительно у 10–20% взрослого населения. У 10–38% пациентов, направленных к пульмонологу, фигурирует кашель неизвестной причины [1, 9].

В США кашель – наиболее частая жалоба для обращения за медицинской помощью и вторая по частоте причина общего медицинского обследования.

Было установлено, что распространенность респираторных жалоб варьирует в разных социальных и возрастных группах, достигает во взрослой популяции 40–48%, увеличивается с возрастом, выше среди курильщиков и людей, работающих в условиях пылевого загрязнения [9].

Кашель служит защитным механизмом, способствующим очищению дыхательных путей от избыточного секрета и чужеродных частиц. Только длительно сохраняющийся непродуктивный приступообразный кашель является патологией.

Кашель рефлекторно возникает при раздражении соответствующих рецепторов блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах, находящихся на уровне задней поверхности надгортанника, передней межчелюстной поверхности гортани, области голосовых связок и подскладочного пространства, бифуркации трахеи и места ответвлений долевых бронхов, а также легочной ткани и плевры.

Механизм возникновения кашля

Кашель начинается с глубокого вдоха, после которого закрывается голосовая щель и сокращаются дыхательные мышцы. При синхронном напряжении дыхательной и вспомогательной мускулатуры при закрытой голосовой щели нарастает внутригрудное давление, сужаются трахея и бронхи. Затем при открытии голосовой щели возникает резкий перепад давления, создающий в суженных дыхательных путях стремительный поток воздуха, увлекающий с собой слизь и инородные частицы.

Кашель – один из наиболее распространенных симптомов поражения органов дыхания.

Причинами кашля являются заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, метаболические и психические расстройства, поражения ЦНС и другие более редкие клинические ситуации, а также прием лекарственных средств (ЛС). Кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) возникает у 5–20% пациентов, как правило, уже на первой неделе лечения, но иногда и спустя несколько месяцев в результате повышения содержания брадикинина и субстанции Р вследствие блокады АПФ. Кашель может возникать на фоне приема нитрофурантоина (фурадонина), бета-адреноблокаторов, ацетилсалициловой кислоты («аспириновая» БА), амиодарона, а также при ингаляционном применении различных ЛС [3, 5].

Основные виды кашля можно классифицировать по следующим параметрам [2, 3]:

- по наличию и характеру мокроты;
- по временному фактору;
- по интенсивности;
- по звучанию.

По наличию и характеру мокроты кашель подразделяют на продуктивный («влажный») и непродуктивный («сухой») кашель.

Продуктивный кашель сопровождается появлением жидкой мокроты. Он наблюдается при бронхите, пневмонии, а также при некоторых других заболеваниях (абсцессе легкого, муковисцидозе, гемосидерозе, поликистозе легких, бронхоэктатической болезни).

Непродуктивный кашель характеризуется отсутствием мокроты. Он встречается в дебюте ОРВИ, в случае развития ринофарингита, фарингита, бронхита или при возникновении пневмонии, при бронхиальной астме, плеврите, опухоли легких, коклюше, гастроэзофагеальном рефлюксе, сердечной недостаточности [3, 6].

По временному фактору кашель может быть [2, 3]:

- острым (продолжающимся в течение менее 3 недель);
- подострым (от 3 до 8 недель);
- хроническим (более 8 недель).

Острый кашель появляется при инфекциях, обусловленных вирусами, бактериями, внутриклеточными патогенами (хламидиями, микоплазмами), простейшими (пневмоцистами), грибами (аспергиллез, кандидоз), паразитарными инфекциями (эхинококкоз, токсоплазмоз, аскаридоз) и т. д.

Затяжной кашель (более 2 недель) типичен для аденовирусной, хламидийной, микоплазменной, пневмоцистной инфекции и др.

Хронический кашель наблюдается при хронических заболеваниях, таких как туберкулез, муковисцидоз, бронхиальная астма, при пороках развития бронхов, опухолях средостения, легких, при сердечной недостаточности.

По интенсивности кашель может варьироваться от легкого покашливания до приступообразного кашля.

Приступообразный кашель встречается при коклюше и сопровождается репризами, при трахеите в самом начале острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппа, при попадании инородного тела в бронхи, вдыхании различных раздражающих веществ (дым, пыль, газы), при муковисцидозе, бронхиальной астме.

По звучанию выделяют грубый, лающий кашель, сопровождающийся осиплостью голоса или афонией, который может наблюдаться при ларингите, крупе на фоне парагриппа и других ОРИ.

Особое значение имеет битональный (спастический) кашель, возникающий при раздражении области бифуркации трахеи увеличенными лимфатическими узлами средостения, опухолью, аневризмой, увеличенной щитовидной железой.

Кашель может сопровождаться болью в области грудной клетки, например, при плеврите, переломе ребер.

Кашель, наблюдающийся в ночное время, характерен для аденоидита, синусита за счет раздражения рефлексогенной зоны гортани

слизью, выделяющейся из пазух носа, носовых ходов (постназальный затек – postnasal drip syndrom – PNDS), а также при ГЭР, ТЭЛА.

Кашель с кровью или кровохарканье проявляются, когда происходит повреждение кровеносных сосудов и кровь, попадая в просвет бронхов, откашливается при кашле.

Однократное появление крови в густке мокроты может свидетельствовать о том, что при резком кашлевом толчке произошло повреждение небольшого кровеносного сосуда, например, на фоне витаминной недостаточности (при недостатке витамина К).

При повторных приступах кровохарканья следует заподозрить деструктивный процесс в легких, возникающий на фоне наличия бронхоэктазов, опухолей, туберкулезной каверны, пневмококковой пневмонии, острой левожелудочковой недостаточности с отеком легких и т. п.

Психогенный кашель наблюдается при стрессах и истерических состояниях, сухой с «металлическим» оттенком кашель наблюдается только в дневное время и исчезает ночью, может быть частым (до 4–8 раз в минуту).

Кашель может быть рефлекторным, например, при патологии наружного слухового прохода (серные пробки) и среднего уха и др.

Наиболее частыми осложнениями кашля являются:

- утомление, недомогание, бессонница, головокружение, синкопальные состояния;
- охриплость голоса, пневмоторакс, обострение БА, подкожная эмфизема, дисфония;
- боли в костях, мышцах, увеличение паховых и формирование диафрагмальных грыж, переломы ребер, повреждение диафрагмы;
- разрыв субконъюнктивальных, назальных, анальных вен, бради- или тахикардии, снижение артериального давления, кровоизлияния в мозг, сетчатку глаза;
- потливость и недержание мочи и т. д. [2, 3].

Диагностика кашля

В определении причин кашля важную роль играет профессионально собранный анамнез с учетом длительности кашля, предшествующей патологии, наличия обострений, приступов удушья, повышения температуры, наличия мокроты, приема ЛС и т. д.

Обследование пациента включает:

- физическое обследование: внешний осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация;
- общий анализ крови;
- рентгенографию придаточных пазух носа, грудной клетки и/или компьютерную томографию (КТ);
- исследование функции внешнего дыхания;
- исследование мокроты;
- инструментальные методы исследования (эзофагогастроскопия, фибробронхоскопия).

В отдельных случаях необходимы консультации аллерголога, кардиолога, гастроэнтеролога, отоларинголога, психиатра [2, 3, 5].

Лечение кашля

При установлении природы кашля проводится специфическое этиотропное лечение или патогенетическая терапия (например, отказ от курения, устранение причин постназального затека).

Острый кашель чаще прекращается самостоятельно и реже требует серьезного лечения. При остром сухом кашле через 2–5 дней в большинстве случаев наблюдается его трансформация во влажный.

Параллельно может проводиться неспецифическая симптоматическая терапия кашля, которая является или противокашлевой, или отхаркивающей. В данной статье более подробно рассмотрим особенности применения противокашлевых ЛС.

Противокашлевые лекарственные средства

К лекарственным средствам, обладающим противокашлевым действием, относятся следующие [4]:

1. Центрального действия:
 - опиоидные: кодеин (кодеина фосфат), декстрометорфан (эфидекс, неотуссин, туссин плюс, гликодин, далерон колд);
 - неопиоидные: бутамират (туссикод, синекод), глауцин (глаувент), окселадин (пакселадин).
2. Периферического действия: ацетиламинонитропропоксibenzen (фалиминт), ментолсодержащие препараты, местноанестезирующие средства (лидокаин, бензокаин, циклаин, тетракаин), обволакивающие и местноанестезирующие средства (эвкалипт, акация, лакрица, глицерин, мед и др.).
3. Смешанного действия: преноксдиазин (либексин), Ренгалин.

Противокашлевые препараты в комбинации с отхаркивающими ЛС – стоптуссин, туссин плюс, джосет (бромгексин + сальбутамол + гвайфенезин + ментол), гербион (сироп исландского мха), бронхолитин (эфедрин + глауцин + базиликовое масло).

Группа противокашлевых ненаркотических средств центрального действия показана при упорном, длительно сохраняющемся кашле, связанном с раздражением слизистых верхних (надгортанных) отделов дыхательных путей вследствие инфекционного или irritативного воспаления (ОРИ, тонзиллит, ларингит, фарингит и др.), а также при сухом, навязчивом кашле, сопровождающемся болевым синдромом и/или нарушающем качество жизни пациента (аспирация, инородное тело, онкопроцесс), детям при коклюше. Применяют до еды 1–3 раза в день (по показаниям). Противокашлевые наркотические ЛС центрального действия применяют у пациентов с сухим, изнуряющим кашлем при остром бронхите, попадании инородных частиц, когда применение противокашлевых ненаркотических ЛС оказывается недостаточно эффективным, а также при плеврите, застое в малом круге кровообращения, когда развитие кашля усугубляет течение основного заболевания и требует применения кодеина.

При развитии кашлевого рефлекса, обусловленного факторами, которые не связаны с бронхолегочными заболеваниями, показано применение как ненаркотических, так и наркотических противокашлевых ЛС (обычно коротким курсом) в зависимости от тяжести синдрома.

Лекарственные средства центрального действия. Вызывают торможение кашлевого центра (уровень доказательности В) [3]. При этом наркотические противокашлевые препараты подавляют кашлевой рефлекс, угнетая дыхательный центр в продолговатом мозге. При длительном применении развивается физическая зависимость. Ненаркотические противокашлевые препараты оказывают противокашлевое, гипотензивное (глауцин) и бронходилатирующее, противовоспалительное действие, не угнетают дыхание, не тормозят моторику кишечника, не вызывают привыкания и лекарственной зависимости.

Декстрометорфан – это оптический левовращающий изомер меторфана. Несмотря на свое сходство с морфином, не обладает опиатными эффектами. Противокашлевое ЛС, угнетая возбудимость кашлевого центра, подавляет кашель любого происхождения. Не оказывает анальгезирующего и снотворного действия, но может вызвать психологическую зависимость (при использовании в высоких дозах). Начало действия декстрометорфана наблюдается через 10–30 минут после приема внутрь, продолжительность действия: 5–6 часов – у взрослых и 6–9 часов – у детей. После приема внутрь декстрометорфан полностью абсорбируется из ЖКТ, биотрансформируется в печени, до 45% декстрометорфана выводится почками. Назначается взрослым и детям старше 12 лет. Среди нежелательных побочных эффектов могут быть редко тошнота, рвота, слабость, сонливость, головокружение, гиперчувствительность. Противопоказан при повышенной чувствительности к декстрометорфану или к любому из компонентов препарата.

При передозировке наблюдаются: сонливость или сильное психомоторное возбуждение, атаксия, тахикардия, снижение артериального давления, галлюцинации, непроизвольные движения мышцами, тошнота. В качестве лечения показаны: ИВЛ, симптоматическая терапия, введение налоксона в качестве антидота.

При сочетании препарата с ингибиторами MAO (селегилином, фуразолидоном, прокарбазином, линезолидом) могут возникнуть коллапс, головокружение, адренергический криз, рост артериального давления, возбуждение, тошнота, кровотечения внутричерепные, тремор и спазмы, вплоть до летаргии и комы.

Одновременный прием средства и трициклических антидепрессантов чреват развитием серотонинового синдрома и летального исхода. Не следует принимать препарат совместно с препаратами для лечения болезни Паркинсона или раньше 14 дней после окончания приема данных препаратов. Под действием средств, ингибирующих систему цитохрома P450 (хинидина, амиодарона, флуоксетина и т. д.), может повыситься концентрация декстрометорфана в крови, удлиниться время его действия на организм. Не назначается детям до 12 лет, беременным и кормящим матерям.

Бутамина цитрат является противокашлевым средством центрального действия, обладает бронходилатирующим (может улучшать показатели спирометрии), противовоспалительным действием.

Быстро всасывается после перорального применения, максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1 часа. Метаболизируется в печени, метаболиты бутамина (2-фенилмасляная кислота и диэтиламиноэтоксизтанол) обладают противокашлевой активностью.

Все метаболиты выводятся главным образом через почки. Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, у детей до 3 лет. Не рекомендован к приему в период беременности и грудного вскармливания.

Среди нежелательных побочных эффектов могут быть нечасто головокружение, сонливость, тошнота, диарея, редко – сыпь, крапивница. При передозировке возможно возникновение сонливости, тошноты, головокружения, рвоты, диареи, гипотензии. Проводится симптоматическое лечение с применением активированного угля, солевых слабительных средств, при необходимости поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

При одновременном применении может приводить к усилению действия лекарственных средств, угнетающих ЦНС, в том числе этанол-содержащих средств. Ввиду ингибирования бутамиратом кашлевого рефлекса следует избегать одновременного применения с отхаркивающими средствами, поскольку это может привести к застою слизи в дыхательных путях, что повышает риск развития бронхоспазма и усугубления тяжести инфекционного процесса дыхательных путей.

Противокашлевые ЛС смешанного действия. К ним относят преноксдиазин – препарат с афферентным эффектом, действует как мягкий анальгетик или анестетик на слизистую оболочку дыхательных путей, уменьшает рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса, также он изменяет образование и вязкость секрета, повышает его подвижность, несколько расслабляет гладкую мускулатуру бронхов.

Обладает местноанестезирующим действием за счет снижения возбудимости периферических сенсорных (кашлевых) рецепторов, бронхолитическим действием, поскольку снижает возбудимость рецепторов растяжения легких и тормозит кашлевой рефлекс. Центральное действие связано с некоторым снижением активности дыхательного центра, без угнетения дыхания. Облегчает дыхание и отхождение мокроты. Противокашлевое действие продолжается 3–4 часа.

Действующее вещество быстро и хорошо абсорбируется из желудка. Максимальный уровень в крови достигается через 30 минут после приема внутрь, на 55–59% связывается с белками плазмы крови, период полувыведения – 2,6 часа. Большая часть принятой дозы метаболизируется в печени, примерно 1/3 часть выделяется в неизменном виде, а также в виде метаболитов.

Препарат можно применять для облегчения кашля при заболеваниях, сопровождающихся нарушением дыхания и газообмена, поскольку препарат не угнетает дыхательный центр. Применяется у детей от 3 лет, можно комбинировать с отхаркивающими препаратами или муколитиками.

Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата, влажном кашле с избыточной бронхиальной секрецией, после ингаляционной анестезии, при беременности, лактации.

Нежелательные эффекты представлены редко возникающими диспептическими расстройствами, аллергическими реакциями, возникновением бронхоспазма, сухостью слизистых оболочек. При передозировке встречается седативный эффект и утомляемость, которые спонтанно проходят в течение нескольких часов после приема. В высоких дозах препарат может вызвать нарушение внимания.

Еще одним представителем данной группы является Ренгалин. Активными компонентами препарата являются технологически обработанные поликлональные аффинно очищенные антитела к брадикинину, гистамину и морфину (высокие разведения). Препарат оказывает влияние на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, изменяя взаимодействие эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании кашля. Как следствие, снижает поток импульсации от периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях и возбудимость кашлевого центра в продолговатом мозге. Помимо противокашлевого, препарат обладает противовоспалительным, противоотечным, антиаллергическим действием, что способствует устранению раздражения слизистой оболочки дыхательных путей, а также улучшению дренажной функции бронхов и отхождению мокроты, т. е. оказывает протуссивный эффект. Препарат не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не обладает наркотическим и снотворным действием.

В 2016–2017 гг. на территории РФ была проведена Всероссийская неинтервенционная ретроспективная наблюдательная программа изучения применения препарата Ренгалин в амбулаторном лечении кашля (РЕАЛ) у детей и взрослых. По итогам программы было показано, что у большинства пациентов с ОРИ отмечается положительная динамика тяжести кашля в среднем с 3-го дня лечения. Применение препарата Ренгалин у детей способствует трансформации сухого кашля во влажный. У большинства взрослых в процессе лечения отмечается трансформация сухого кашля в остаточный или его купирование без развития продуктивного кашля [1, 6, 8].

Трансформация сухого кашля во влажный имеет клиническое значение преимущественно в педиатрической практике как показатель адекватной реализации воспалительного ответа [6]. У взрослых за счет менее выраженного экссудативного компонента воспаления в большей степени может быть значимой быстрая трансформация кашля в остаточный, в том числе без развития фазы влажного кашля, что может свидетельствовать о более легком течении ОРИ [9].

Противокашлевые ЛС периферического действия. Обволакивающие средства применяются при кашле, возникающем при раздражении слизистой верхних надгортанных отделов респираторного тракта. Действие их основано на создании защитного слоя для слизистой оболочки носа и ротоглотки. Обычно это таблетки для рассасывания или сиропы растительного происхождения (эвкалипт, акация, лакрица и др.), глицерин, мед и др.

Местноанестезирующие средства (бензокаин, циклаин, тетракаин) используются только в условиях стационара по показаниям, в частности для афферентного торможения кашлевого рефлекса при проведении бронхоскопии или бронхографии.

Комбинированные противокашлевые ЛС. Бронхолитин (эфедрин + глауцин + базиликовое масло) является комбинированным ЛС, которое подавляет кашель и расширяет бронхи. Противопоказан при гиперчувствительности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, тяжелых органических заболеваниях сердца с проявлениями

декомпенсации, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, закрытоугольной глаукоме, увеличении предстательной железы с задержкой мочи, бессоннице; у детей до 3 лет; при беременности, лактации, продуктивном кашле.

Обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему, при длительном приеме эфедрина наблюдалось развитие толерантности и зависимости.

Одновременное применение с лекарственными средствами, усиливающими работу сердца (сердечными гликозидами), хинидином, алкалоидами спорыньи, окситоцином, общими анестетиками (галотаном), а также с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, стимуляторами нервной системы, включая тонизирующие напитки (кофе, чай, кока-кола), повышает риск нарушения сердечного ритма и/или повышения кровяного давления. Начать лечение бронхолитином возможно только через 2 недели после прекращения приема ингибиторов МАО.

Бронхолитин не следует принимать одновременно с лекарственными средствами, угнетающими кашель, как центрального, так и периферического действия. Эфедрин способен изменять метаболизм дексаметазона, теофиллина.

Симпатомиметики снижают антигипертензивное действие альфа- и бета-адреноблокаторов (пропранолола, атенолола, метопролола и др.), также возможно влияние на эффект других антигипертензивных средств.

При совместном применении бронхолитина с пероральными противодиабетическими лекарственными средствами возможно уменьшение их гипогликемического действия.

Нежелательные эффекты могут быть представлены возникновением сухости слизистых, диспептических, аллергических реакций, повышения потоотделения, головокружения, дрожи, бессонницы, беспокойства, учащенного сердцебиения, нарушения проводимости (блокады проводящих путей сердца), боли в груди, повышения кровяного давления, нарушения кровообращения в конечностях, нарушения зрения, нарушения мочеиспускания, одышки, привыкания, увеличения либидо, дисменореи.

Не вошедшие в классификацию противокашлевые ЛС. Антигистаминные лекарственные препараты первого поколения способны проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на центральные H1-гистаминорецепторы, вызывать седативный эффект и опосредованно снижать возбудимость кашлевого центра. Поэтому эти лекарственные средства могут уменьшать сухой кашель у пациентов и с другими заболеваниями (уровень доказательности C). Антигистаминные препараты последующих поколений не обладают противокашлевым эффектом [3, 7].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание врачом основ клинико-фармакологической характеристики противокашлевых ЛС позволяет грамотно «управлять» кашлем, то есть сбалансированно использовать средства, подавляющие кашель, и тем самым способствовать улучшению качества жизни и скорейшему выздоровлению пациента.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Geppe N.A., Spasskij A.A. (2018) Rezul'taty vserossijskoj nablyudatel'noj programmy izucheniya primeneniya rengalina v ambulatornom lechenii kashlya (REAL) [Results of the All-Russian observation program of the study of using rengalin in the outpatient treatment of cough (REAL)]. *Terapiya*, no 3 (21), pp. 134–143.
2. Zajcev A.A. (2019) *Kashel': po stranitsam mezhdunarodnyh rekomendacij* [Cough: international recommendations]. *Effektivnaya farmakoterapiya*, vol. 15, no 27, pp. 38–48.
3. Minzdrav RF. Associaciya vrachej obshchej praktiki (semejnyh vrachej) Rossijskoj Federacii (2015) *Kashel'. Rukovodstvo dlya vrachej obshchej praktiki (semejnyh vrachej)* [Cough: guide for general practitioners (family physicians)], 30 p. Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2018-9/88994-kashel_2015.pdf.
4. Kevra M.K., Vasilevskij I.V., Kozhanova I.N., Maksimenya G.G., Romanova I.S., Sidenko V.M., Skepyan E.N., Taganovich N.D., Shishko E.I. (2020) *Kliniko-farmakologicheskaya klassifikaciya lekarstvennyh sredstv: uch.metod. posobie* [Clinical-pharmacological classification of medicines: teaching aid]. Minsk: BGMU, 95 p. (in Russian)
5. Skepyan E.N. (2015) *Klinicheskaya farmakologiya lekarstvennyh sredstv dlya bazisnoj protivovospalitel'noj terapii bronhial'noj astmy u detej: ucheb. metod. posobie* [Clinical pharmacology of medicines for basic anti-inflammatory therapy of asthma in children: teaching aid]. Minsk: BGMU, 52 p. (in Russian)
6. Samsygina G.A. (2016) *Kashel' u detej (patofiziologiya, klinicheskaya interpretaciya, lechenie)* [Cough in children (pathophysiology, clinical interpretation, treatment)]. M., 240 p. (in Russian)
7. Skepyan E.N., Kevra M.K. (ed.) (2015) *Antigistaminnye lekarstvennye sredstva. Klinicheskaya farmakologiya: ucheb.posobie* [Antihistamines. Clinical pharmacology: teaching aid]. Minsk: Vyshejschaya shkola, 574 p., pp. 293–307. (in Russian)
8. Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Bitkova O.S. (2020) *Sovremennye podhody k terapii ostrogo kashlya u detej* [Modern approaches to the therapy of acute cough in children]. *Praktika pediatri*, no 1, pp. 8–13.
9. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. (2016) *Kashel'* [Cough]. Moscow: GEOTAR-Media, 160 p. (in Russian)

Подана/Submitted: 18.08.2021

Принята/Accepted: 22.09.2021

Контакты/Contacts: recipe@recipe.by