

## Обострение хронической обструктивной болезни легких. Все ли возможности амбулаторной терапии мы используем?

И.В. ЛЕШЕНКО

Уральская государственная медицинская академия Минздрава России; Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

### Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Do we use all possibilities of outpatient therapy?

I.V. LESHCHENKO

Ural State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Novaya Bolnitsa (New Hospital) Medical Association, Yekaterinburg

#### Аннотация

Оценка обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) основывается на анамнезе заболевания, клинических симптомах и лабораторных тестах. Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ являются инфекции верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева. Тяжесть обострения обычно соответствует выраженности клинических проявлений ХОБЛ в период стабильного ее течения. Успех лечения больных с обострением ХОБЛ определяется своевременностью диагностики обострения и адекватной коррекцией проводимой терапии. При лечении больных с легким/среднетяжелым обострением ХОБЛ I–II стадии в амбулаторных условиях наряду с назначаемыми по показаниям антибиотиками и глюкокортикостероидами целесообразно применение аскорила, обладающего бронхолитическим, муколитическим и мукокинетическим свойствами.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, амбулаторная терапия.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are evaluated from a history of the disease, its clinical symptoms, and laboratory tests. The most common causes of a COPD exacerbation are upper respiratory tract and tracheobronchial infections. The exacerbation severity usually corresponds to the magnitude of clinical manifestations of COPD during its stable course. Successful treatment in patients with a COPD exacerbation is determined by its timely diagnosis. When treating patients with a mild or moderate exacerbation of Stages I-II COPD in an outpatient setting, it is advisable to use ascoril having broncholytic, mucolytic, and mucokinetic properties along with antibiotics and glucocorticosteroids, if clinically indicated.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, outpatient therapy.

АБ — антибиотики  
БД — бронходилататоры  
БЛЗ — бронхолегочные заболевания  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ИБС — ишемическая болезнь сердца

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция  
ОФV<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха в 1-ю секунду  
ФВД — функция внешнего дыхания  
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧСС — частота сердечных сокращений

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — комплексное заболевание, с одной стороны — с системным характером воспаления и его внелегочными проявлениями, которые могут определять тяжесть состояния больного, с другой — с обострением и сопутствующими (коморбидные) заболеваниями, влияющими на тяжесть течения ХОБЛ у ряда больных [1]. Исходя из определения заболевания частота и тяжесть его обострений во многом определяют прогноз ХОБЛ. Частота обострений значительно варьирует у различных пациентов с ХОБЛ. Наиболее надежным прогностическим признаком возникновения частых обострений (2 в год или более) являются анамнез заболевания (лечение предшествующих обострений), а также степень ограничения воздушного потока, что и определяет риск развития обострений.

Согласно современной классификации ХОБЛ, для выбора объема базисной терапии наряду с выраженностью бронхообструктивных нарушений, определяемых по постбронходилаторной величине объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>), и клиническим симптомам на основании показателей модифицированной шкалы одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale—mMRC) или оценочного теста ХОБЛ в баллах (COPD Assessment Test—CAT), важным являются анамнестические сведения о частоте обострений [1]. Оценка обострений ос-

новывается на анамнезе заболевания, клинических симптомах и лабораторных тестах.

Обострением ХОБЛ принято считать ухудшение состояния больного в течение последовательных 2 сут и более, возникающее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением ее цвета, появлением/нарастанием одышки.

Наиболее частыми причинами обострения ХОБЛ служат инфекции верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева. Причины обострений представлены на рис. 1.

Обострение инфекционного процесса в респираторной системе является важным фактором, усугубляющим бронхиальную обструкцию и ведущим к нарастанию всех признаков болезни. В условиях мукостаза, местного, а иногда и системного иммуно-

#### Контактная информация:

Лещенко Игорь Викторович — д.м.н., проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Уральской государственной медицинской академии, науч. рук. клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница»; тел./факс: +7(343)246-4475; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

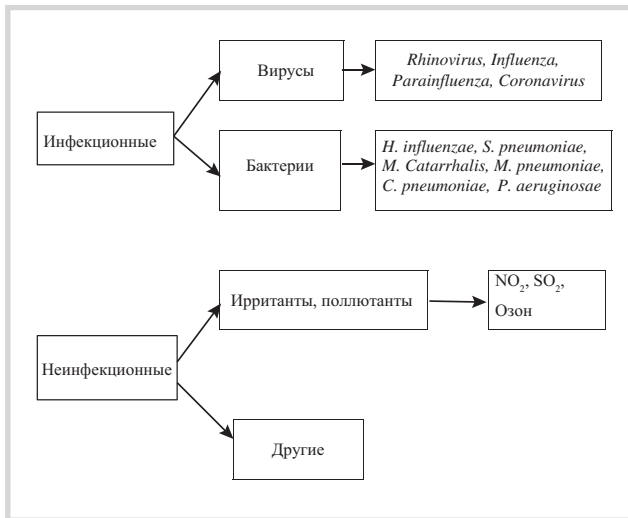


Рис. 1. Причины обострений ХОБЛ.

ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений.

дефицита колонизация микроорганизмов может принять неконтролируемый характер и перейти качественно в другую форму взаимоотношения с макроорганизмом — инфекционный эпизод. Возможен и другой путь — обычное заражение высоковирулентной флорой воздушно-капельным путем, что легко реализуется в условиях нарушенных защитных механизмов.

Тяжесть обострения обычно соответствует выраженности клинических проявлений заболевания в период стабильного его течения. Так, у пациентов с легким или среднетяжелым течением ХОБЛ (I—II стадии) обострение, как правило, характеризуется усилением одышки, кашля и увеличением объема мокроты, что позволяет вести их в амбулаторных условиях. Напротив, у больных с тяжелым течением ХОБЛ (III—IV стадии) обострение нередко сопровождается развитием острой дыхательной недостаточности, что обуславливает необходимость проведения мероприятий интенсивной терапии в условиях стационара.

В процессе обследования больного необходимо уточнить длительность текущего обострения, частоту предшествовавших обострений (в том числе требовавших госпитализации), а также характер лечения в период стабильного течения ХОБЛ. Для оценки тяжести обострения особое внимание уделяется установлению таких клинических, функциональных и лабораторных признаков, как участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, появление периферических отеков, гемодинамическая нестабильность. Большое значение придается оценке внелегочной симптоматики — вегетативным расстройствам, слабости, апатии.

**Диагностика обострений.** Основывается исключительно на клинической картине, включающей жалобы пациента на резкое ухудшение симптомов заболевания (одышка, кашель и/или продукция мокроты), которые значительно отличаются от привычной ежедневной динамики симптомов.

Диагностические тесты для оценки тяжести обострения ХОБЛ:

- определение уровня оксигенации артериальной крови;
- пульсоксиметрия;
- рентгенография грудной клетки;
- электрокардиография;
- общий анализ крови;
- анализ мокроты (гнойная, во время обострения является достаточным обоснованием для начала эмпирической антибактериальной терапии);

— биохимические показатели, включая электролитный баланс, гликемия;

— спирометрическое обследование не рекомендовано во время обострения в связи с трудностью его осуществления и высокой вероятностью погрешности результатов.

Классическими (кардинальными) признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные N. Anthonisen и соавт. [2]:

- появление или усиление одышки;
- увеличение объема отделяемой мокроты;
- усиление гнойности мокроты.

Наличие всех 3 указанных критериев расценивается как I тип, 2 из них — как II тип, 1 — как III тип обострения заболевания.

Клиническая картина обострения ХОБЛ отражена на рис. 2.

Большинство больных с обострением ХОБЛ должны лечиться амбулаторно, по индивидуальной программе, разработанной лечащим врачом. Госпитализация показана лишь при обострении ХОБЛ, которое не контролируется в амбулаторных условиях: нарастание гипоксемии, возникновение или нарастание гиперкапнии.

**Лечение.** Исходя из названия статьи, мы остановимся на возможностях лечения больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях.

Существуют следующие принципы лечения ХОБЛ в амбулаторных условиях.

1. Бронходилататоры (БД) короткого действия:

- увеличение дозы и/или частоты приема применяемого БД ( $\beta_2$ -агонисты короткого действия, фиксированная комбинация короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов и антихолинергетика);
- при монотерапии  $\beta_2$ -агонистами короткого действия добавляются антихолинергические препараты до улучшения симптомов;
- предпочтение отдается комбинированным БД короткого действия.

2. Глюкокортикостероиды (ГКС): 30—40 мг/сут преднизолона внутрь или другого системного ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону, или суспензия будесонида 2—4 мг/сут (с помощью небулайзера) в течение 10—14 дней.

3. Антибиотики (АБ) (при I и II типе обострения по Anthonisen):  $\beta$ -лактамы, макролиды,  $\beta$ -лактамы/ингибитор  $\beta$ -лактамаз, респираторные фторхинолоны.

Перечень и характеристику короткодействующих бронхолитических препаратов, применяемых при обострении ХОБЛ, см. в табл. 1.

Собственно интенсификация бронходилатирующей терапии не всегда дает ощутимый лечебный эффект и улучшает бронхиальную проходимость при обострении ХОБЛ. В таких случаях несомненную помощь оказывает назначение системных ГКС или суспензии будесонида (с помощью небулайзера). В отличие от системных стероидов, ингаляционные ГКС оказывают более быстрый клинический эффект за счет «прямого» действия на слизистую оболочку бронхов:

- сосудосуживающий эффект и снижение бронхиального кровотока;
- уменьшение экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях.

Быстрый положительный эффект ингаляционных ГКС может быть связан с восстановлением чувствительности  $\beta_2$ -рецепторов к симпатомиметикам. Ингаляция суспензии будесонида начинает с помощью небулайзера оказывать противовоспалительное действие уже через 30 мин [3, 4].

Продолжительность антибактериальной терапии больных, переносящих обострение ХОБЛ, составляет, как правило, 7—10 дней. Быстрое формирование резистентности к широко употребляемым АБ снижает ценность конкретных рекомендаций по выбору того или иного препарата, поскольку создание рекомендаций порой не удается за изменчивостью возбудителей.

Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от тяжести обострения ХОБЛ отражен на рис. 3.

Определенным ориентиром в выборе АБ является тяжесть бронхиальной обструкции, что в значительной мере связано с характером микробной колонизации. Так, при ОФВ<sub>1</sub> >50% чаще причиной обострения являются *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* с возможной резистентно-



Рис. 2. Клиническая картина обострения ХОБЛ.

В качестве дополнительного признака следует рассматривать инфекцию верхних дыхательных путей в течение последних 5 дней. АБ — антибиотики; БД — бронходилататоры.

стью к β-лактамам. При ОФВ<sub>1</sub> <50% к указанным микроорганизмам присоединяется грамотрицательная флора (*Klebsiella pneumoniae* и др.), часто — резистентность к β-лактамам. При постоянной продукции гнойной мокроты возрастает вероятность, помимо указанных агентов, участия в воспалении *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Большое влияние на эффективность антибиотикотерапии оказывает резистентность микроорганизмов к назначаемым АБ. Выделяют так называемые модифицирующие факторы, т.е. факторы риска формирования резистентности микроорганизмов. Наиболее значимые из них следующие:

— для пневмококков — возраст старше 65 лет, терапия β-лактамами в течение последних 3 мес, алкоголизм, иммуносупрессия (включая терапию ГКС), наличие нескольких сопутствующих заболеваний;

— для грамотрицательных энтеробактерий — проживание в доме престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые и легочные заболевания, наличие нескольких сопутствующих заболеваний, недавняя антибактериальная терапия;

— для *P. aeruginosa* — структурные заболевания легких (бронхоэктазия), терапия ГКС (более 10 мг преднизолона в день), терапия АБ.

Мы рассмотрели основные направления и принципы лечения больных с обострением ХОБЛ в амбулаторных условиях. Обращая внимание на бронхиальную обструкцию, сопровождающуюся мукостазом у больных с обострением ХОБЛ, целесообразно рассмотреть вопрос о применении в качестве симптоматического средства комбинированного препарата аскорил, обладающего бронхолитическим, муколитическим и мукокинетическим свойствами.

Проведенные исследования в России и за рубежом свидетельствовали об эффективности фиксированной комбинации активных веществ — салбутамола, гвайфенезина и бромгексина,

составляющих аскорил, при лечении больных с симптомами нарушения процессов мукорегуляции, о многофункциональности и безопасности лекарственного препарата [5–7]. В работах представлены положительные результаты применения аскорила в качестве мукорегулятора с бронхолитическими свойствами при обострении и стабильном течении ХОБЛ [5, 8]. Особенно ярко этот эффект прослеживается у пациентов с ХОБЛ на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), что выражается достоверным улучшением бронхиальной проходимости, уменьшением интенсивности кашля и облегчением отхождения мокроты [5]. Начало действия препарата зарегистрировано уже к концу 1-го дня его приема. Как правило, серьезные побочные эффекты отсутствуют, однако у 6–8% пациентов наблюдались кратковременное сердцебиение и тремор рук при приеме дозы 30 мл/сут, при снижении дозы препарата эти явления исчезали [9]. Авторы справедливо отмечают, что применение комбинированного препарата позволяет уменьшить количество и кратность приема лекарственных средств, из-за уникального сочетания бронхолитика, муколитиков и мукокинетика с разным механизмом действия; это позволяет снизить риск развития нежелательных явлений. Применение аскорила приобретает особую актуальность в условиях, когда затруднено проведение ингаляционной терапии салбутамолом.

Преимущество аскорила показано в открытом сравнительном исследовании, проведенном в ГКВГ им. Н.Н. Бурденко, по сравнению с салбутамолом и бромгексином [10]. Больные с легким/среднетяжелым обострением ХОБЛ разделены на 2 группы: 25 пациентов 1-й группы получали комбинированный препарат аскорил экспекторант по 10 мл 3 раза в сутки внутрь и 24 пациента 2-й группы одновременно принимали 2 препарата: салбутамолом 200 мкг (по 2 вдоха 3 раза в сутки) и бромгексин 8 мг 3 раза в сутки. Все больные получали однотипную базисную терапию по поводу обострения ХОБЛ (АБ, ГКС). На 5-е и 10-е сутки оценивали динамику симптомов и проводили исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Обе группы пациентов идентичны по возрасту, продолжительности заболевания, длительности курения, показателям ФВД, выраженности критериев обострения. В результате лечения авторы установили, что ночной кашель прекратился у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно в 80 и 25% случаев. У больных 1-й группы наряду с более высокой скоростью снижения интенсивности кашля по сравнению с пациентами 2-й группы отмечалось улучшение экспекторации и гнойности. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что при лечении легких/среднетяжелых обострений ХОБЛ назначение комбинированного препарата аскорила экспекторанта более эффективно и безопасно по своему воздействию на выраженность симптомов обострения заболевания по сравнению с одновременным приемом салбутамола и бромгексина и способствует более раннему его купированию.

Безусловно, представляет интерес лечение больных ХОБЛ, имеющих сопутствующую патологию. В известном исследовании ECLIPSE в группе пациентов с ХОБЛ с широким диапазоном тяжести ограничения воздушного потока (ХОБЛ II–IV) показано достоверно более частое распространение сопутствующих заболеваний, чем у курильщиков и некурящих в контрольных группах исследуемых того же возраста [11].

Из всех сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ 54% приходится на сердечно-сосудистую патологию [12]. В этой связи

Таблица 1. Перечень и характеристика короткодействующих бронхолитических препаратов, применяемых при обострении ХОБЛ

Препарат (МНН)	Разовая лечебная доза, мг		Пик действия, мин	Продолжительность действия, ч
	дозированный ингалятор	небулайзер		
Салбутамола	0,1–0,2	2,5–5,0	30–60	4–6
Фенотерола	0,1–0,2	0,5–1,0	30	4–6
Ипратропиум бромид	0,02–0,08	0,50	45	6–8
Фенотерола/ипратропиум бромид	0,2/0,50–0,4/1,0	1,0/0,5 (2 мл)	30	6
Салбутамола/ипратропиум бромид	—	2,5/0,5 (2,5 мл)	30	6

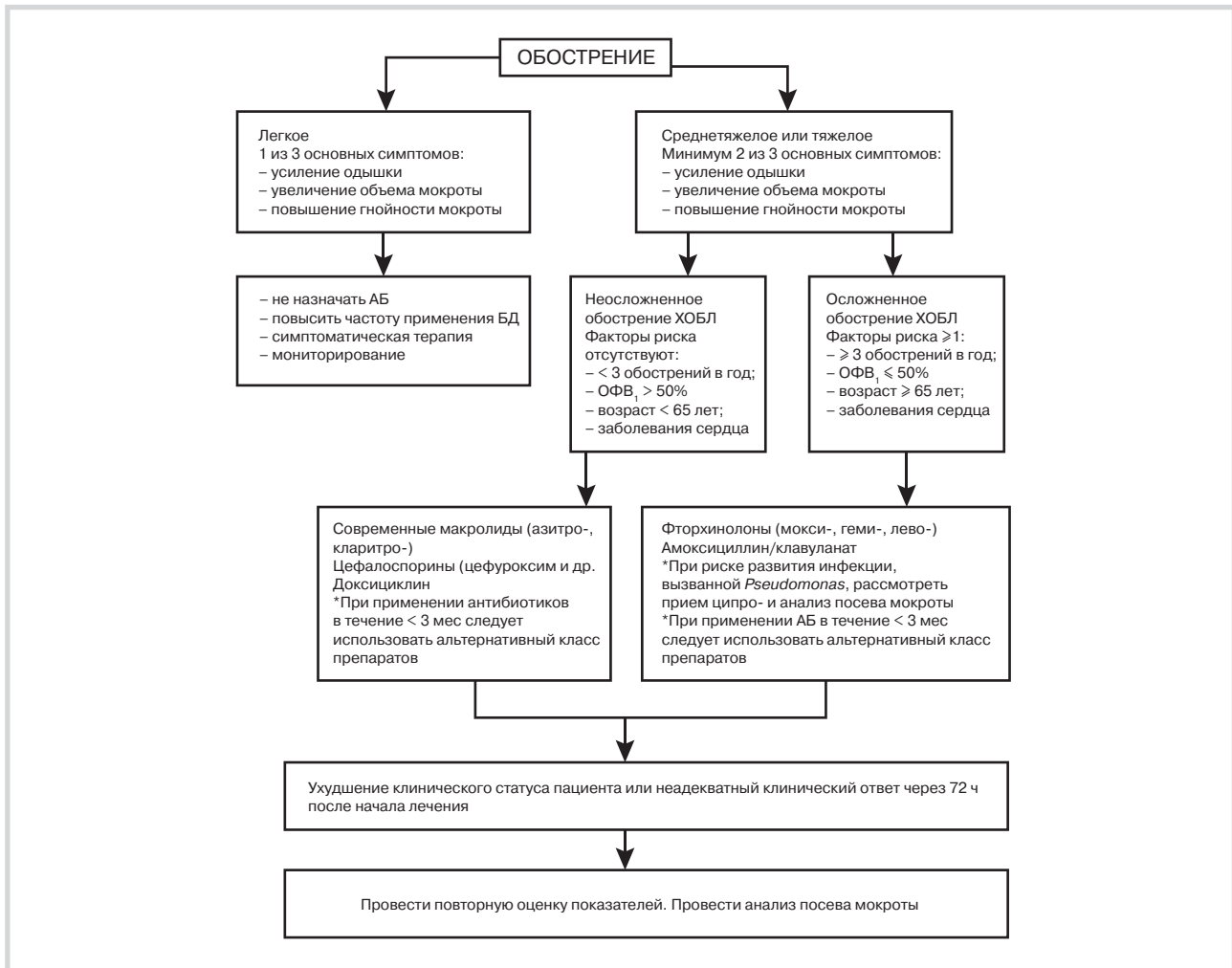


Рис. 3. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий в зависимости от тяжести обострения ХОБЛ.

заслуживает внимания исследование, посвященное применению аскорила при лечении больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии обострения с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС) [13]. Обследованы 60 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 43 до 68 лет, в том числе 12 (20%) женщин и 48 (80%) мужчин, разделенных на 2 группы. Пациентам 1-й группы назначен комбинированный препарат аскорил, больным 2-й группы — муколитик амброксол. Лечение проводилось в течение 7 дней. Со 2-го дня применения аскорила у всех больных отмечалось достоверное снижение интенсивности кашля, в то же время прием амброксола не привел к достоверной динамике интенсивности кашля. Кашель купирован полностью к 7-му дню лечения у 26 (87%) больных 1-й группы (прием аскорила) и у 16 (53%) больных 2-й группы (прием амброксола). Авторы отмечают, что у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы наряду с более выраженным регрессом кашля не отмечено отрицательного хронотропного эффекта аскорила (ЧСС за время наблюдения не изменилась;  $p=0,6$ ). Авторы делают вывод, что комбинированный препарат аскорил у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС оказывает благоприятное бронхолитическое и отхаркивающее действие, не оказывая при этом выраженного отрицательного влияния на ЧСС.

Обсуждая возможности лечения аскорилом, целесообразно привести информацию, демонстрирующую эффективность ком-

бинированного препарата среди больных с бронхолегочными заболеваниями (БЛЗ), которые сопровождаются бронхиальной обструкцией (табл. 2).

Многоцентровые сравнительные исследования, посвященные оценке эффективности применения аскорила у больных с БЛЗ, сопровождающихся бронхиальной обструкцией, том числе с ХОБЛ, показали преимущества трехкомпонентного комбинированного лекарственного препарата по сравнению с монотерапией муколитиками, растительными мукокинетиками. Заслуживает внимания большая клиническая эффективность аскорила по сравнению с сочетанным применением 2 препаратов: сальбутамол + гвайфенезин или сальбутамол + бромгексин, т.е. с препаратами, входящими в состав аскорила.

**Заключение.** Обострение, являясь характерной чертой ХОБЛ, усугубляет течение болезни, ухудшает качество жизни больных и состояние здоровья. Успех лечения больных с обострением ХОБЛ определяется своевременностью диагностики обострения и адекватной коррекцией проводимой терапии. При лечении больных с легким/среднетяжелым обострением ХОБЛ I–II стадии целесообразно назначение аскорила. Комбинированный препарат с тройным механизмом действия является высокоэффективным и безопасным лекарственным средством в качестве симптоматического средства при обострении ХОБЛ.



Таблица 2. Оценка эффективности лечения аскорилом БЛЗ, бронхиальной обструкцией

Ссылка	Группа больных	Препарат сравнения	Критерии эффективности	Результат
И.Л. Клячкина, 2010 [14]	60 пациентов с ОРВИ с явлениями бронхиальной обструкции	Аскорил по сравнению с бромгексином, амброксолом, ацетилцистеином, растительными мукокинетики: 5–8 сут	Динамика дневного/ночного кашля; количество и свойства мокроты	Достоверное уменьшение дневного/ночного кашля (соответственно 2-е и 1-е сутки); уменьшение гнойности мокроты
S. Jayaram и соавт., 2000 [8]	50 пациентов с острым бронхитом, хроническим бронхитом, пневмонией, ХОБЛ	Аскорил по сравнению с комбинацией дифенгидрамина, аммония хлорида, натрия цитрата и ментола	Клиническая эффективность; динамика кашля, мокроты и одышки	Высокая и очень высокая эффективность (96% и 34%)
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [5]	50 пациентов с ХОБЛ, бронхитом на фоне бронхиальной астмы, очаговой пневмонией	Аскорил: не менее 10 сут	Динамика кашля	Высокая и очень высокая эффективность (78%). Наиболее эффективен при ХОБЛ
Г.Б. Федосеев и соавт., 2002 [9]	50 пациентов с ХОБЛ, бронхиальной астмой, очаговой пневмонией	Аскорил: не менее 10 сут	Динамика кашля, одышки, отхождения мокроты	Уменьшение дневного кашля к 3–4-м суткам против 6–7-м суткам, ночного кашля к 4–5-м суткам против 7–8-м суткам; улучшение отхождения мокроты к 2–3-м суткам против 4–5-м суткам
S.S. Anapure и соавт., 2001 [6]	768 пациентов с кашлем, одышкой	Аскорил	Клиническая эффективность	Эффективный контроль кашля, одышки, уменьшение продукции мокроты
S. Prabhu Shankar и соавт., 2010 [7]	426 пациентов с продуктивным кашлем различной этиологии (острый, хронический астматический бронхит)	Аскорил по сравнению с салбутамол + гвайфенезин по сравнению с салбутамол + бромгексин: 7 сут	Клиническая эффективность	44,4% против 14,6% против 13%

## ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2011). Доступно на: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)
- Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196–204.
- Maltais F., Ostinelli J., Bourbeau J. et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 698–703.
- Gunen H., Hacievliyagil S.S., Yetkin O. et al. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29: 660–667.
- Федосеев Г.Б., Зинакова М.К., Ровкина Е.И. Клинические аспекты применения Аскорила в пульмонологической клинике. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2002; 2: 64–67.
- Anapure 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: 111–114.
- Prabhu Shankar S., Chandrashekhara 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 randomized controlled comparative study. *J Indian Med Assoc* 2010; 108: 313–320.
- Jayaram S., Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients — a randomized double-blind comparative trial. *J Indian Med Assoc* 2000; 98: 68–70.
- Федосеев Г.Б., Орлова Н.Ю., Шалюга Л.В. Применение препарата «АСКОРИЛ» в амбулаторной практике. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2002; 1: 69–70.
- Клячкина Л.М., Дмитриев Ю.К. Лечение нетяжелых обострений хронической обструктивной болезни легких. *Клин мед* 2012; 3: 79–82.
- Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869–873.
- Agusti A.G., Villaverde J.M., Togores B., Bosch M. ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122–136.
- Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Королева Т.В., Королева М.Е. Комбинированный препарат аскорил при лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Тер арх* 2013; 8: 104–107.
- Клячкина И.Л. Лечение кашля при острой респираторной инфекции и гриппе у пациентов группы риска. *Фарматека* 2010; 5: 125–132.

Поступила 02.09.2013