

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИРОПА ВАЙФЕКС
У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ И ПОДОСТРЫМ КАШЛЕМ**

А.И. Акылбеков, М.Ж. Мадемиллов, Т.М. Сооронбаев

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М.М. Миррахимова
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме: На базе НЦКиТ было проведено рандомизированное клиническое исследование с целью оценки влияния сиропа Вайфлекс на показатели общего самочувствия и качества жизни больных пульмонологического стационара с острым/подострым средневыраженным или тяжелым кашлем. Было показано, что, в отличие от группы контроля, при добавлении к основному режиму терапии сиропа Вайфекса после 5-го дня лечения статистически и клинически значимо уменьшалась тяжесть проявлений кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (как частота, так и интенсивность), а также – показатели шкалы суточной интенсивности кашля (ШСИК) и физическая составляющая качества жизни пациентов по вопроснику кашля Лечестера (ВКЛ). Полученные данные демонстрируют эффективность и безопасность сиропа Вайфекса у пациентов с продолжительным мучительным и раздражающим кашлем в относительно быстром снижении тяжести неприятных симптомов, а также – в существенном улучшении их общего состояния, ночного сна и качества жизни.

Ключевые слова: кашель, выраженность симптомов, сироп Вайфекса.

**КУРЧ ЖАНА КУРЧУП БАРА ЖАТКАН ЖӨТӨЛДҮ ДАРЫЛООДО
ВАЙФЕКС СИРОБУНУН ЭФФЕКТИВДҮҮЛҮГҮН БААЛОО**

А.И. Акылбеков, М.Ж. Мадемиллов, Т.М. Сооронбаев

Академик М.М. Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борбору,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду: УКЖТБ (академик М.М. Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борбору) базасында Вайфлекс жөтөлгө каршы сиробунун пульмонология стационарындагы курч/курчуп бара жаткан орточо жана күчтүү жөтөлдөн жабыркаган оорулуулардын жалпы абалы жана жашоо сапатына таасирин баалоо максатында рандомизацияланган клиникалык изилдөө жүргүзүлгөн. Көзөмөл тобунан айырмаланып, негизги терапия режимине Вайфлекс сиробун кошкон учурда дарылоонун 5-күнүнөн тартып жөтөлдүн статистикалык жана клиникалык күчү ВАШ шкаласы (жыштыгы жана интенсивдүүлүгү) боюнча, ошондой эле ЖСИШ боюнча жөтөлдүн бир күндүк интенсивдүүлүгү, ЛЖС боюнча бейтаптардын жашоо сапатынын физикалык курамдык бөлүгү олуттуу төмөндөгөн. Алынган маалыматтар узакка созулган кыйнаган жана дүүлүктүргөн жөтөлдөн жабыркаган бейтаптарды дарылоодо Вайфлекс сиробунун жагымсыз симптомдордун күчүн салыштырмалуу тез төмөндөтүүдө эффективдүүлүгү жана коопсуздугун, ошондой эле алардын жалпы абалын, түнкү уйкусун жана жашоо сапатын олуттуу жакшыртканын көрсөтөт.

Негизги сөздөр: жөтөл, симптомдордун көрүнүктүүлүгү, Вайфлекс сиробу.

**EVALUATION OF EFFICACY OF VIFEX SYRUP
IN PATIENTS WITH ACUTE AND SUBACUTE COUGH**

A.I. Akylbekov, M.J. Mademilov, T.M. Sooronbaev

National Center of Cardiology and Internal Medicine named after Academician M.M. Mirrakhimov
Bishkek, the Kyrgyz Republic

Resume: The randomized controlled clinical trial for evaluation of efficacy of Vifex syrup on parameters of global health assessment and quality of life of pulmonary in-patients with moderate or severe acute/subacute cough was conducted in National Center of Cardiology and Internal Medicine. In comparison with patients in control group, addition of Vifex syrup to the main therapy regimen in experimental group after 5th day of therapy resulted in clinically and statistically significant improvement of cough frequency and severity (measured by VAS), cough daytime intensity (measured by verbal range scale of Cough daily intensity diary), and physical constituent of quality of life of patients (measured by Leicester Cough Questionnaire). Obtained data demonstrates efficacy and safety of Vifex syrup in relief of unpleasant symptoms severity in comparatively short time and significantly improvement of global health status, nocturnal sleep and quality of life in patients with persistent distressful and annoying cough.

Keywords: cough, symptom severity, Vifex syrup.

Введение. Кашель считается важным медицинским феноменом наряду со своей защитной функцией очищения дыхательных путей от раздражающих агентов, кашель – это причина распространения определенных инфекций (ОРВИ, туберкулез), а также – фактор, осложняющий самочувствие пациента и вызывающий нежелательные последствия (наиболее частые – боль в груди и одышка, тошнота и рвота, головокружение и нарушение сна) [1,2]. Согласно современным данным, нежелательные последствия и осложнения после кашля можно классифицировать по нескольким группам: респираторные (обострения астмы, ларингеальная травма, легочная или межреберная грыжа), сердечно-сосудистые (артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма, обмороки), желудочно-кишечные (выпячивания грыж, разрыв кист печени, кровотечения), мочеполовые (недержание мочи, опущение мочевого пузыря), неврологические (острая радикулопатия, головокружение, обмороки), дерматологические (разрыв ран, петехизация кожи груди и живота), кроме того – немаловажные для пациента неприятные психологические последствия [3].

По оценкам экспертов, какой-либо кашель в любое время наблюдается от 9-33% до 40% населения развитых стран, включая маленьких детей [1,4]. Кашель является одним из самых распространенных симптомов, влияющих на работоспособность и качество жизни страдающих лиц и вынуждающих пациентов обращаться за медицинской помощью [5]. В практике семейной медицины кашель является наиболее частым симптомом у мужчин и 2-м по частоте (после тазовой боли) у женщин [6]. Немаловажно, что пациенты обращаются по поводу кашля за первичной медицинской помощью в 2-3 раза чаще, чем по поводу других распространенных беспокойств (лихорадка, боль в горле, спастическая боль в животе или боль в спине) [7].

Немаловажно, что кашель проявляется как симптом целого ряда патологий и расстройств: болезней верхних и нижних дыхательных путей, нарушений функции сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, а также – как следствие применения лекарственных средств различных групп [8]. Кроме того, кашель может сопровождать самые различные состояния организма – его реакцию на загрязнение воздуха и на курение, на средства косметической или бытовой химии, на избыточную массу тела, и т.д. [5].

Оценка кашля проводится по нескольким параметрам, основные из которых – этиология, продолжительность, характер и специфичность кашля [9,10]. Согласно рекомендациям авторитетных международных организаций, в диагностике кашля в первую очередь следует оценивать его длительность [11-15]. Рекомендуется подразделять кашель на острый (до 8 недель) и хронический (более 8 недель), некоторые клинические протоколы рекомендуют выделять в стадии острого кашля также стадию подострого кашля (3-8 недель) [12,14,15]. Острый кашель наблюдается у большего количества населения, в то время, как хронический кашель, отмечается только у 11-18% жителей развитых стран [5]. По данным Европейского Респираторного Общества хронический кашель чаще возникает у женщин, у лиц с ожирением и у курящих лиц, а наиболее частой причиной хронического ночного кашля является бронхиальная астма [5].

Ввиду существенного влияния на работоспособность и качество жизни, обычное требование пациентов – это быстрое облегчение проявлений и тяжести кашля [16]. Согласно статистическим данным, 2/3 взрослых больных с кашлем обращается за медицинской помощью в 1-ю неделю, а уже во 2-ю – все 9 пациентов из 10 начинают искать средство для избавления от этого неприятного симптома [17]. С другой стороны, специалисты подходят к выбору средства для лечения кашля осторожно, – из-за разнообразий проявлений кашля, его специфичности и длительности. Однако, тяжелый, надсадный и удушающий кашель в большинстве случаев требует фармакологического вмешательства [18]. Все средства для лечения кашля можно разделить на экспекторанты, противокашлевые и протуссивные [18]. Экспекторанты влияют на мукоцилиарный фактор (по классификации ВОЗ делятся на муколитики и отхаркивающие), а противокашлевые средства – влияют на центральные или периферические звенья кашлевого рефлекса [18,19]. Протуссивные средства показаны лицам с хроническими патологиями (ХОБЛ, муковисцидоз, хронический бронхит), – как дополнение к нефармакологическому лечению, с целью очищения дыхательных путей от застоявшейся слизи [18,20].

Наиболее часто применяющимися при кашле средствами являются противокашлевые средства (применяются как отдельно, так и совместно с другими средствами) и экспекторанты (снижают вязкость и липкость мокроты) [18]. Противокашлевые средства периферического действия снижают возбудимость нейронов афферентной

дуги кашлевого рефлекса, понижая их чувствительность к действию внешних раздражителей (механических, термических, химических), значительно возрастающую на фоне воспаления, что тоже уменьшает интенсивность и частоту кашлевого синдрома [18].

Одним из комбинированных средств, объединяющих в себе бронхорасширяющий и муколитический эффекты, является Вайфлекс, содержащий сальбутамол, бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин и ментол). Противокашлевой эффект Вайфлекса заключается в комбинированном действии следующих компонентов: **сальбутамол** – селективный агонист β_2 -адренорецепторов, обладающий бронхорасширяющими свойствами и более продолжительным периодом действия в сравнении с другими бронхолитическими средствами; **бромгексина гидрохлорид** снижает вязкость мокроты и оказывает муколитическое действие; **гвайфенезин** уменьшает поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, очищает дыхательные пути, способствует ее отхаркиванию, облегчая раздражение и сухой кашель; **ментол** оказывает успокаивающее действие на эпителий слизистой оболочки бронхов. В клинических исследованиях была показана высокая эффективность и безопасность Вайфлекса при лечении кашля у самых различных категорий больных – у лиц с постинфекционным кашлем, у детей, у лиц с хроническим непродуктивным кашлем и т.д. Так как кашель чрезвычайно характерен у пациентов пульмонологического стационара, нами было решено провести клиническое исследование влияния сиропа Вайфлекс на здоровье и общее самочувствие больных с кашлем.

Цель исследования: Изучение влияния сиропа Вайфлекс на объективные и субъективные параметры здоровья и общего самочувствия больных с острым и подострым кашлевым синдромом.

Материал и методы исследования

Рандомизированное параллельное контролируемое клиническое исследование проводилось на базе Отделения пульмонологии и аллергологии с блоком интенсивной терапии Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М.М. Миррахимова в период с февраля по апрель 2018 года. В качестве участников в исследование были вовлечены лечившиеся в Отделении пациенты в возрасте 19-65 лет с наличием острого или подострого кашлевого синдрома (согласно анамнезу), давшие согласие на участие в исследовании и жаловавшиеся на частые или раздражающие приступы кашля (показатели шкал: ШСИК (шкала суточной интенсивности кашля) ≥ 3 или ВАШ

(визуальная аналоговая шкала) ≥ 30 мм). В исследование не включались пациенты с непереносимостью любого из компонентов сиропа Вайфлекс (в анамнезе), применявшие за последние 6 дней другие противокашлевые спазмолитические или средства, беременные или вскармливающие грудью женщины, пациенты с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью, с нарушениями сердечного ритма, с сахарным диабетом, с функциональными или органическими расстройствами органов верхнего отдела ЖКТ, и лица, недавно перенесшие обширные оперативные вмешательства, или вмешательства в области промежности и малого таза.

Включенные в исследование больные были разделены на 2 группы – контрольную, принимавшую стандартное лечение согласно основному заболеванию, и основную, в которой, дополнительно к стандартной терапии, назначался зарегистрированный в Кыргызской Республике противокашлевой сироп Вайфлекс (сальбутамол сульфат 1 мг; бромгексина гидрохлорид 2 мг; гвайфенезин 50 мг, 100 мл во флаконе) – в течение 7 дней, по 5 мл 3 раза в день.

Для обеспечения случайности выборки больные, с помощью простой фиксированной рандомизации, делились на группы (выбирая конверты с номерками от 1 до 60): пациенты, выбравшие номерки, кратные 6, вошли в контрольную группу, остальные – в основную группу. Тяжесть, частота и интенсивность кашля, а также – влияния кашля на самочувствие и качество жизни пациентов оценивались по рекомендованным для этого авторитетными организациями шкалам [11,21]: по визуальной аналоговой шкале 10-см-ой (ВАШ – для оценки степени тяжести кашля), вербальной ранговой шкале оценки суточной интенсивности кашля (ШСИК – для оценки суточной интенсивности кашля), и вопроснику кашля Лечестера модифицированному (ВКЛ – для оценки показателей качества жизни; отдельно – физический, психологический и социальный показатели, а также – сводный показатель).

Оценка показателей проводилась: по шкалам ВАШ и ШСИК (что было также необходимо для выявления соответствующих пациентов) – до начала лечения [обследование I], а также после 2-го [обследование II], 5-го [обследование III] и 9-го дня [обследование IV] лечения (соответственно, на 3-й, 6-й и 9-й день), а по вопроснику кашля Лечестера (ВКЛ) – до начала лечения и после 5-го и на 9-го дней лечения. Все больные тестировались по вышеуказанным параметрам в

одно и то же время суток, до и после начала лечения сиропом Вайфлекс в основной группе и в аналогичное время – в контрольной группе. В качестве клинически значимых изменений было принято считать (согласно рекомендациям) [22-30]: уменьшение/увеличение тяжести кашля по ВАШ – снижение/повышение параметра на ≥ 17 мм, уменьшение/увеличение суточной интенсивности кашля по ШСИК – снижение/повышение параметра на ≥ 2 балла, и улучшение/ухудшение качества жизни больного по ВКЛ – повышение/снижение параметра на $\geq 2,5$ балла, соответственно. Для оценки безопасности назначенного лечения применялся листок регистрации нежелательных реакций.

Статистическая обработка полученных непрерывных переменных тяжести кашля по ВАШ, суточной интенсивности кашля по ШСИК и качества жизни больных по ВКЛ оценивались при помощи t-теста (статистическая значимость [дву-

сторонняя] $p < 0,05$ при 95% доверительном интервале, оговоренная мощность тестов $\geq 80\%$ [$b=0,2$]).

Результаты исследования и обсуждение

Исследование довели до конца все 60 пациентов (10 – в контрольной группе и 50 – в основной группе). Ведущими клиническими симптомами заболевания у пациентов в обеих группах был кашель, его интенсивность, частота, а также затруднение выделение мокроты. Исследование показало, что комплексная терапия с добавлением Вайфлекса к лечению основной патологии способствует более быстрой положительной динамике выздоровления: так, на пятые сутки от начала терапии почти у всех участников из основной группы существенно уменьшились количество выделяемой мокроты, а также частота и интенсивность кашля, по сравнению с исходным уровнем. Среди принимавших Вайфлекс пациентов каких-либо побочных реакций отмечено не было.

Таблица 1

Оценка тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале

Параметры, оцениваемые по ВАШ		Основная группа	Контрольная группа
До лечения	Частота	70 \pm 1,7	69,3 \pm 2,1
	Интенсивность	63 \pm 1,3	61,9 \pm 1,8
	Сводный балл	66,5 \pm 1,6	65,6 \pm 2,2
После 2-го дня	Частота	55,4 \pm 1,4	65,8 \pm 1,9
	Интенсивность	52,4 \pm 1,2	60,7 \pm 1,6
	Сводный балл	53,9 \pm 1,1	63,25 \pm 1,8
После 5-го дня	Частота	21,3 \pm 1,2*	52,4 \pm 2,5
	Интенсивность	19,4 \pm 0,97*	55,1 \pm 2,1
	Сводный балл	20,35 \pm 1,0*	53,75 \pm 1,7
После 9-го дня	Частота	4,2 \pm 0,92**	48,8 \pm 1,9
	Интенсивность	3,6 \pm 0,96**	46,2 \pm 2,1
	Сводный балл	3,9 \pm 0,98**	47,5 \pm 1,5
*: разница показателей до и после лечения достоверна ($P < 0,05$)			
**: разница показателей до и после лечения достоверна ($P < 0,01$)			

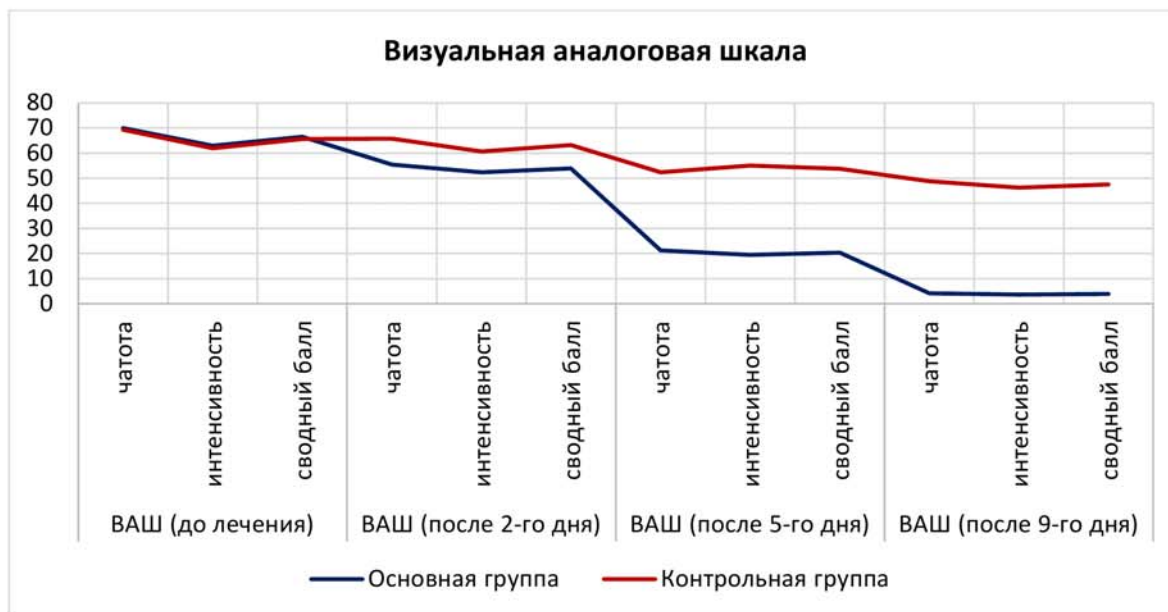


Рис. 1. Характеристика кашля по ВАШ в группах.

Таблица 2

Оценка кашля по шкале суточной интенсивности кашля

Оценка параметров по ШСИК		Основная группа	Контрольная группа
До лечения	день	4,1±0,13	3,9±0,2
	ночь	3,8±0,17	4±0,19
После 2-го дня	день	3,5±0,15	3,7±0,21
	ночь	3,3±0,11	3,8±0,24
После 5-го дня	день	1,8±0,12*	3,3±0,18
	ночь	1,2±0,14	3,2±0,21
После 9-го дня	день	0,4±0,11**	2,5±0,3
	ночь	0,2±0,09**	2,3±0,16

*: разница в показателях клинически значима и достоверна (P < 0,05)
 **: разница в показателях клинически значима и достоверна (P < 0,01)



Рис.2. Характеристика кашля по ШСИК в группах.

Большинство пациентов основной группы, в сравнении с группой контроля, отмечали положительную динамику частоты и интенсивности

кашля при применении Вайфекса при оценке тяжести кашля по визуальной аналоговой шкале

(ВАШ) (Табл. 1 и Рис. 1). Отмечалась также позитивная динамика в скорости и степени уменьшения кашля, после 5-го дня значимая как клинически, так и статистически. В группе контроля клинически значимых изменений по ВАШ достигнуто не было.

При оценке показателей по шкале суточной интенсивности кашля (Табл. 2 и Рис. 2) также было отмечено снижение частоты кашля в ночное

время, в основной группе больных, что положительно сказывалось на качестве сна. Наряду с этим, после 5-го дня лечения участники отмечали клинически и статистически значимое снижение интенсивности кашля в дневное время суток, а далее – и в ночное время. В группе контроля клинически значимых изменений по ШСИК также достигнуто не было.

Таблица 3

Шкала оценки качества жизни больных с кашлем по вопроснику Лечестера

Оценка параметров по ВКЛ		Основная группа	Контрольная группа
До лечения	Физический	3,05±0,18	3,06±0,29
	Психологический	3,4±0,16	3,3±0,37
	Социальный	3,85±0,12	3,65±0,4
	Сводный балл	10,3±0,4	10,01±1,36
После 5-го дня	Физический	6,3±0,9*	3,3±0,31
	Психологический	5,9±0,16	3,6±0,21
	Социальный	6,1±0,18	3,2±0,41
	Сводный балл	18,3±0,31	10,1±1,12
После 9-го дня	Физический	6,5±0,04*	4,2±0,29
	Психологический	6,6±0,036*	4,1±0,51
	Социальный	6,4±0,021*	4,5±0,37
	Сводный балл	19,5±0,18*	12,8±1,31

*: разница показателей до и после лечения достоверна (P < 0,05)

Показатели качества жизни больных (физический, психологический и социальный статус) полученные по вопроснику кашля Лечестера (Табл. 3 и Рис. 3) свидетельствуют о том, что на 5-й день лечения у участников, принимавших Вайфлекс, физические показатели качества

жизни улучшились клинически и статистически, а после 9-го дня лечения – по всем параметрам (включая сводный балл). В группе контроля клинически значимых изменений в качестве жизни по ВКЛ также достигнуто не было.

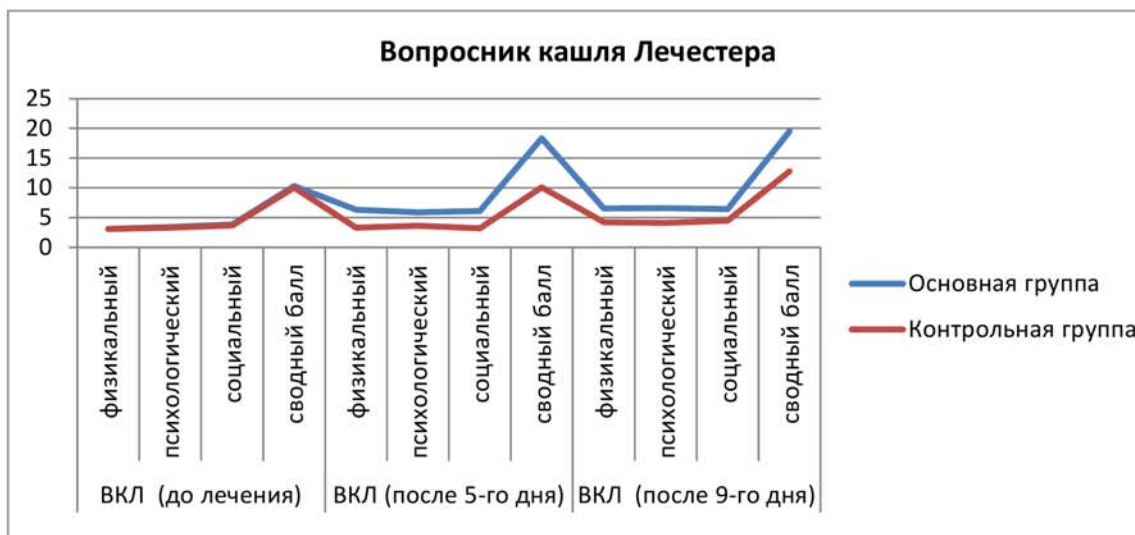


Рис. 3. Характеристика кашля в группах по ВКЛ.

Заключение. Наше исследование показало, что сироп Вайфлекс является безопасным и эффективным препаратом для лечения кашля, особенно –

когда кашель является мучительным, малопродуктивным, приносящим физический и психологический дискомфорт, нарушающим сон, существенно снижающим качество жизни пациента.

Нами в ходе исследования было обнаружено относительно быстрое уменьшение тяжести, частоты и интенсивности кашля, уменьшение выделения мокроты, а также существенное улучшение общего состояния, ночного сна и качества жизни больных, принимавших Вайфлекс, что клинически и статистически значимо улучшало их самочувствие и качество жизни.

Литература

1. Antitussive drugs – past, present, and future [P.V. Dicipinigaitis et al.] // *Pharmacol Rev.* - 2014 Mar-V-66(2). - P. 468-512.
2. Overview of the Management of Cough [R.S. Irwin et al.; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel.] // *Chest.* - 2014 Oct-V-146(4). - P. 885-889.
3. Irwin, R.S. Complications of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / R.S. Irwin // *Chest.* - 2006. - 129 (1 suppl). - P. 54-58.
4. Chung, K.F. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough / K.F. Chung, I.D. Pavord // *Lancet.* - 2008 Apr 19. - 371 (9621). - P. 1364-74.
5. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey / [C. Janson et al.] // *Eur Respir J.* - 2001 Oct. - V-18 (4). - P. 647-54.
6. McWhinney, I.R. Illness in the Community. In: *Textbook of Family Medicine* / I.R. McWhinney, T. Freeman – 3rd Ed. 2009. Oxford University Press, Inc: New York (USA). - Part I. - P. 46.
7. Schappert, S.M. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02 / S.M. Schappert, C.W. Burt // *Vital Health Stat 13.* - 2006 Feb. - V. 159. - P. 1-66.
8. Taichman, D.B. Approach to the Patient with Respiratory Symptoms; (Cough) / D.B. Taichman, A.P. Fishman // In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders: ed. by A.P. Fishman et al. - 4th Ed. - New York (NJ, USA: The McGraw-Hill Co, 2008. - V. I, Part III, Sect.6, Ch.27. - P. 405-408.*
9. Bush, A. Paediatric problems of cough / A. Bush // *Pulm Pharmacol Ther.* - 2002. - 15 (3). - P. 309-15.
10. Chang, A.B. Cough: are children really different to adults? / A.B. Chang // *Cough.* - 2005. - Sep 20. - P. 1-7.
11. ERS guidelines on the assessment of cough / [A.H. Morice et al. - European Respiratory Society (ERS).] // *Eur Respir J.* - 2007 Jun. - 29 (6). - P. 1256-76.
12. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / [R.S. Irwin et al. - American College of Chest Physicians (ACCP).] // *Chest.* - 2006 Jan. - 129 (1 Suppl). - P. 1-23.
13. The diagnosis and treatment of acute cough in adults / [F. Holzinger et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* - 2014 May 16. - 111 (20). - P. 356-63.
14. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults / [A.H. Morice et al.] // *Thorax.* - 2006 Sep-V-61 Suppl 1. P. - i 1-24.
15. British Thoracic Society Cough Guideline Group /BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children/ [M.D. Shields et al.] // *Thorax.*-2008 Apr. - V.63 Suppl 3. - iii1-iii15.
16. Honey for acute cough in children / [O. Oduwole et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2012 Mar 14. -V. 3. - CD 007094.
17. Braman, S.S. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / S.S. Braman-Chest. - 2006 Jan. - 129(1 Suppl). - P. 95-103.
18. Bolser, D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / D.C. Bolser // *Chest.* - 2006 Jan. - 129 (1 Suppl). - P. 238-249.
19. Cough and cold preparations (R05) / In: *Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016, 19th edition. 2016, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - Oslo, Norway, 2016. - P. 245-48.*
20. McCool, F.D. Nonpharmacologic airway clearance therapies: ACCP evidence-based clinical practice guidelines /F.D. McCool, M.J. Rosen // *Chest.*-2006 Jan. - 129 (1 Suppl). - P. 250-259.
21. CHEST Expert Cough Panel/ Tools for assessing outcomes in studies of chronic cough: CHEST guideline and expert panel report / [L.P. Boulet et al.] // *Chest.* - 2015 Mar. - 147 (3). - P. 804-14.
22. Spinou, A. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? / A. Spinou, S.S. Birring // *J. Thorac Dis.* - 2014 Oct. - 6(Suppl 7). - P. 728-34.
23. A longitudinal assessment of acute cough / [K.K. Lee et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.*-2013 May 1. - 187 (9). - P. 991-7.
24. Assessment and Management of Chronic Cough / [D.C. McCrory et al.]. - Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013 Jan. - 256 p.
25. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis / [C.E. Brightling et al.] // *Eur Respir J.* - 2000 Apr. - 15 (4). - P. 682-6.
26. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) / [S. Birring et al.] // *Thorax.*-2003 Apr. - 58(4). - P. 339-43.
27. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK task group on cough / [A. Molassiotis et al.] // *Cough.* - 2010. - P. 6-9.
28. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder / [J.Y. Hsu et al.] // *Eur Respir J.* - 1994 Jul. - 7 (7). - P. 1246-53.
29. Evaluating cough assessment tools: a systematic review / [K.M. Schmit et al.] // *Chest.* - 2013 Dec. - 144 (6). - P. 1819-26.
30. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double blind, randomized, placebo-controlled study / [H.A. Cohen et al.] // *Pediatrics.* - 2012 Sep. - 130 (3). - P. 465-71.