

Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра

Э.Э. Локшина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

О.В. Зайцева, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Кашель является одним из наиболее частых симптомов в ежедневной практике педиатра. Клинически кашель у детей может проявляться от небольшого покашливания, почти не оказывающего влияния на самочувствие и поведение, до сильного, мучительного, нарушающего сон и общее состояние, что значительно ухудшает качество жизни ребенка. Кашель является мультидисциплинарной проблемой из-за большого разнообразия его причин, поэтому в клинической практике педиатра существуют определенные трудности при верификации диагноза, особенно при затяжном кашле, и подборе оптимального лечения. Необходимость в мукоактивной терапии и выбор лекарственного средства прежде всего зависит от причины и характера кашля, особенностей формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте, а также механизмов действия применяемых лекарственных средств. Главная задача мукоактивных препаратов – это восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное выведение секрета из дыхательных путей, однако некоторые препараты содержат еще ряд дополнительных свойств. В статье приведены основные причины острого и хронического кашля у детей, рассмотрены современные возможности терапии кашля. Одним из наиболее широко применяемых мукоактивных средств при лечении кашля у детей является амброксол из-за его выраженного муколитического, экспекторирующего, противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, а также стимуляции синтеза сурфактанта. Эффективность и благоприятный профиль безопасности амброксола были продемонстрированы в многочисленных международных и российских исследованиях. Широкий выбор лекарственных форм, который обеспечивает разные способы доставки лекарственного вещества, позволяет применять амброксол у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями с раннего возраста.

Ключевые слова: кашель, диагностика, мукоактивная терапия, амброксол, дети

Для цитирования: Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра. *Медицинский совет.* 2022;16(1):97–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice

Evelina E. Lokshina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>, elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>, olga6505963@yandex.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms in daily pediatric practice. Clinical presentation of cough in children may vary from a slight cough that has almost no impact on well-being and behaviour, to a strong, painful one that disrupts sleep and overall health status, which significantly worsens the child's quality of life. Cough is a multidisciplinary problem due to a wide variety of causes, that's why in the clinical pediatric practice there are certain difficulties in verifying the diagnosis, especially in children with prolonged cough, and in selecting the optimal treatment. The need for mucoactive therapy and the choice of a drug primarily depend on the cause and nature of the cough, the features of the development of the cough reflex in childhood, as well as the mechanisms of action of the drugs used. The main purpose of mucoactive drugs is to restore mucociliary clearance and effectively eliminate secretions from the respiratory tract, but apart from them some drugs have a few additional properties. The article presents the main causes of acute and chronic cough in children and considers the modern therapy options to treat cough. Ambroxol is one of the most commonly used mucoactive drugs to treat cough in children due to its pronounced mucolytic, expectorant, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory activity, as well as stimulation of surfactant synthesis. Ambroxol has been shown to have efficacy and favourable safety profile in numerous international and Russian studies. A wide choice of dosage forms, which provide different routes of medication administration, allows to use Ambroxol in children with acute and chronic bronchopulmonary diseases from an early age.

Keywords: cough, diagnosis, mucoactive therapy, ambroxol, children

For citation: Lokshina E.E., Zaytseva O.V. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является одним из наиболее частых симптомов в ежедневной практике педиатра, может существенно влиять на самочувствие пациента, изменяя при этом качество жизни как самого ребенка, так и ближайшего окружения, особенно при затяжном характере [1–3]. Кашель является мультидисциплинарной проблемой из-за широкого разнообразия его причин, поэтому существуют определенные трудности при верификации диагноза и подборе адекватной терапии.

Кашель может сопутствовать очень большому количеству заболеваний, однако основные причины возникновения кашля у детей и взрослых могут значительно различаться. Кашель является одним из ведущих симптомов болезней органов дыхания, но он может встречаться и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и некоторых других. Поэтому только своевременный и правильно установленный диагноз является основным залогом успешной терапии кашля.

Причин возникновения кашля у детей довольно много, но чаще всего кашель является симптомом острых инфекционных заболеваний дыхательных путей и возникает в течение первых 48 ч от начала болезни. Так, было установлено, что до 50% детей школьного возраста продолжают кашлять в течение 10 дней после начала острой респираторной инфекции (ОРИ), а у 10% детей дошкольного возраста кашель может продолжаться до 25 дней [4].

Но всегда ли кашель является серьезной проблемой и требует назначения мукоактивных средств? Ведь изначально кашель – это защитный механизм, способствующий выведению из дыхательных путей чужеродных частиц, микроорганизмов или патологического бронхиального секрета, что приводит к очищению бронхов [5, 6].

Клинически кашель у детей может проявляться от небольшого покашливания, почти не оказывающего влияния на самочувствие и поведение, до сильного, мучительного, сопровождающегося рвотой, беспокойством и болевым синдромом, нарушающим сон и общее состояние.

У здорового ребенка в течение дня может быть до 10–15 кашлевых толчков, и это не требует какой-либо коррекции [7]. Таким образом, если кашель кратковременный и неповторяющийся, то это может быть проявлением нормальной защитной реакции.

Однако кашель может приобретать и патологический характер и рассматриваться уже как проявление недостаточности механизмов санации трахеобронхиального дерева, в этой ситуации кашель может привести к существенному нарушению самочувствия ребенка. При оценке кашля необходимо обращать внимание на возраст ребенка, время появления и продолжительность, наличие связи с респираторной инфекцией, сезонный фактор, связь с приемом пищи и травмой, со стрессовыми ситуациями, наличие выделений из носа, качество и количество мокроты. Эти сведения помогут нам разобраться в причинах кашля, поставить правильный диагноз и назначить своевременное лечение [8, 9].

Характеристики кашля меняются в зависимости от возраста ребенка. У новорожденных и детей первых месяцев жизни мы крайне редко слышим кашель в привычном для нас виде, т. к. формирование кашлевого рефлекса происходит только к концу 3-го мес. Появление кашля в данной возрастной группе может свидетельствовать о серьезной патологии, в т. ч. и о возможном пороке развития бронхолегочной системы. У детей грудного и раннего возраста кашель может быть очень разнообразным, однако отмечается тенденция к гиперпродукции вязкой мокроты, что приводит к ухудшению эффективности мукоцилиарного транспорта, и кашель не способен выполнять в должном объеме дренажную функцию. С увеличением возраста ребенка кашель как симптом встречается намного чаще, и причины, его вызывающие, очень разные.

Одной из важных характеристик кашля является его продуктивность. В зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты различают сухой (непродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. Обращают также на время появления кашля (утренний, вечерний, ночной). По продолжительности кашля у детей выделяют острый и хронический.

ПРИЧИНЫ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Наиболее часто причинами острого кашля у детей являются острые респираторные заболевания вирусной или бактериальной этиологии (острый назофарингит, острый бронхит, острый бронхиолит, пневмония), среди других причин – аспирация инородным телом, аллергический ринит и др. Затяжной характер кашля (2–4 нед.) может быть проявлением постинфекционного кашля, заболеваний лор-органов (риносинусит, аденоидит, тонзиллофарингит), различных инфекций (микоплазменная, хламидийная, коклюш, паракоклюш, туберкулез и др.).

У детей острым называют кашель, сохраняющийся менее 4 нед., кашель длительностью более 4 нед. называют хроническим, в отличие от взрослых, где хроническим считают кашель продолжительностью более 8 нед. [10, 11]. Хронический кашель у детей отличается от хронического кашля у взрослых из-за различий в морфологии дыхательных путей, более высокой чувствительности к внешнему воздействию, снижения кашлевого рефлекса и различий в созревании нервной и иммунной системы в различные возрастные периоды [11–14]. Хронический кашель у детей лучше всего рассматривать как симптом определенного заболевания. При наличии хронического кашля у детей необходим тщательный сбор анамнеза и обследование для выявления возможных причин кашля. Среди частых причин хронического кашля у детей выделяют затяжной бактериальный бронхит (ЗББ), бронхиальную астму, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), синдром постназального затекания (postnasal drip syndrome)/кашлевой синдром верхних дыхательных путей (UACS).

Рабочей группой Европейского респираторного общества было предложено определение ЗББ для повседневной клинической практики, когда выполняются все три

из следующих критериев: 1) наличие непрерывного хронического (более 4 нед.) влажного или продуктивного кашля; 2) отсутствие симптомов или признаков, указывающих на другие причины влажного или продуктивного кашля, и 3) кашель, который разрешается после 2–4-недельного курса соответствующего перорального антибактериального препарата. ЗББ у детей может быть предшественником бронхоэктазов [15, 16]. Затяжной бактериальный бронхит может встречаться в любой возрастной категории, включая подростков и взрослых, однако в основном отмечается у детей до 6 лет, чаще страдают мальчики [17]. Однако в нашей стране термин «ЗББ» в настоящее время отсутствует в рабочей классификации заболеваний бронхолегочной системы, само понятие затяжного бактериального бронхита близко к понятиям рецидивирующего и хронического бронхита [18].

Бронхиальную астму необходимо исключать при наличии длительного сухого или малопродуктивного, навязчивого кашля, при котором отделяется скудная вязкая мокрота. В план обследования таких детей необходимо включать тщательную оценку анамнеза, данные физического осмотра, результаты спирометрии и аллергологического обследования.

Синдром постназального затекания может быть причиной хронического кашля в 20–34% случаев [19], для которого характерно стекание слизи или экссудата по задней стенке глотки, при этом возникает сухой кашель, который наблюдается в основном ночью и утром и носит затяжной характер [20].

Хронический кашель как внепищеводное проявление ГЭРБ требует проведения фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС), назначения диеты, постуральной и медикаментозной антирефлюксной терапии. При ГЭРБ кашель усиливается в положении лежа или при наклонах, особенно после еды, отчетливо прослеживается связь с перееданием, может сопровождаться изжогой, при этом кашель может уменьшаться на фоне приема антирефлюксной терапии.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Однако чаще всего в клинической практике педиатр сталкивается с кашлем как проявлением острого респираторного заболевания, в основном вирусной этиологии. Так, при остром назофарингите рекомендован туалет носа как наиболее эффективный метод купирования кашля, т. к. он чаще всего обусловлен раздражением гортани стекающим секретом, а также проведение элиминационной терапии, теплое питье и использование леденцов или пастилок у детей старше 6 лет, содержащих антисептики, для устранения кашля при фарингите, который чаще связан с «першением в горле» из-за воспаления слизистой оболочки глотки или ее пересыхания при дыхании ртом [21]. Кроме того, необходимо обеспечить достаточную влажность воздуха в помещении, особенно в высокий отопительный сезон.

Лечение кашля показано в тех случаях, когда он существенно нарушает самочувствие и состояние больного.

Выбор противокашлевой терапии в педиатрической практике определяется причиной возникновения кашля, особенностями формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и механизмом действия используемых лекарственных препаратов.

Однако необходимость лечения собственно кашля, т. е. назначения т. н. противокашлевой терапии, возникает только тогда, когда он нарушает самочувствие и состояние больного (например, при непродуктивном, сухом, навязчивом кашле). Особенностью этого кашля является отсутствие эвакуации скопившегося в дыхательных путях секрета, при этом не происходит освобождения рецепторов слизистой респираторного тракта от раздражающего воздействия, например, при ирритативном, инфекционном или аллергическом воспалении.

Очевидно, что у детей необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов возникает крайне редко, применение их, как правило, с патофизиологических позиций неоправданно. К противокашлевым препаратам относят лекарственные средства как центрального действия (наркотические – кодеин, морфин и ненаркотические – бутамират, глауцин), так и периферического действия (преноксдиазин, леводропропизин). Применение наркотических противокашлевых препаратов в педиатрической практике ограничено из-за возможности угнетения дыхательного центра, ненаркотические средства могут быть применены при сухом мучительном кашле, нарушающем сон и дневную активность ребенка, кратким курсом с целью улучшения качества жизни ребенка [22].

Мукоактивные лекарственные препараты назначают при влажном (продуктивном) кашле, являющемся результатом поражения нижних дыхательных путей. Причины влажного кашля крайне многообразны и включают как острые, так и хронические респираторные заболевания. Существует несколько вариантов классификации мукоактивных препаратов, они все несовершенны, и разделение на группы весьма условно, т. к. один и тот же препарат может обладать несколькими активными действиями: мукорегуляторным, муколитическим, мукокинетическим и экспекторирующим [23, 24]. Наиболее часто к мукоактивным средствам в зависимости от точек приложения и механизма действия относят муколитики (N-ацетилцистеин, эрдостеин), мукорегуляторы (карбоцистеин), мукокинетики (амброксол, бромгексин) и экспекторанты (отхаркивающие), а также комбинированные препараты. Главная задача мукоактивных препаратов – восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное выведение секрета из дыхательных путей [25, 26, с. 162–167].

Лекарственные препараты, улучшающие откашливание мокроты, могут быть как природного происхождения, так и полученными синтетическим путем. Отхаркивающие препараты увеличивают бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание. Мукорегуляторы изменяют состав продуцированного секрета, при этом восстанавливается эластичность слизи, улучшается ее отхождение. Муколитические препараты эффек-

тивно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. Мукокинетики стимулируют активность мерцательного эпителия респираторного тракта, что приводит к улучшению мукоцилиарного клиренса [22–27]. Опосредованным мукоактивным действием обладают и другие лекарственные средства: антигистаминные препараты, бронхолитики, глюкокортикостероиды, сурфактант, макролиды.

Мукоактивные препараты могут быть широко использованы в педиатрической практике при лечении заболеваний нижних дыхательных путей, как острых (трахеит, бронхит, пневмония), так и хронических (хронический бронхит, бронхиальная астма, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания). Назначение мукоактивных средств показано и при заболеваниях лор-органов, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного секрета (синуситы, отиты).

Одним из наиболее широко применяемых в педиатрической практике мукоактивных препаратов является амброксол гидрохлорид (амброксол). Амброксол является активным N-деметилированным метаболитом бромгексина (синтетического производного алкалоида вазицина), вещества, получаемого путем экстракции из травы *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая). Амброксол обладает комплексным воздействием: мукокинетическим, секретолитическим (муколитическим) и отхаркивающим. Действие амброксола начинается через 30 мин после перорального приема. Максимальную концентрацию в плазме крови можно достичь через 1–3 ч, а период полувыведения амброксола из плазмы составляет от 7 до 12 ч. Важно, что амброксол практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность амброксола составляет 70–80% (в отличие от бромгексина – 20%) [27, 28].

Амброксол является сильным секретолитическим (муколитическим) средством, уменьшающим вязкость слизи за счет деполимеризации кислых полисахаридов секрета бронхов и стимуляции синтеза нейтральных полисахаридов железистыми клетками. При этом также происходят синтез и высвобождение эндогенного сурфактанта пневмоцитами II типа [29]. Сурфактант усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогая ребенку хорошо откашливаться. На фоне применения амброксола снижается гиперреактивность бронхов, отмечается улучшение показателей функции внешнего дыхания и уменьшение гипоксемии у пациентов с синдромом бронхообструкции [30, 31]. Амброксол также является сильным мукокинетическим средством, которое улучшает реологические свойства секрета дыхательных путей и увеличивает клиренс слизи. При этом амброксол способен непосредственно воздействовать на реснитчатые эпителиальные клетки и увеличивать частоту биения ресничек. Кроме того, амброксол оказывает антиоксидантное (благодаря прямой очистке и защите клеточных структур от активных форм кислорода), противовоспалительное (посред-

ством ингибирования генерации провоспалительных медиаторов лейкоцитами) и местное анестезирующее (путем ингибирования нейронных натриевых каналов) действие, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и в экспериментах с животными [29, 32–37]. Было показано, что амброксол *in vitro* также значительно сокращает высвобождение цитокинов из крови [38]. Для амброксола был описан протективный эффект против ряда возбудителей (вирусы, бактерии), связанный со способностью увеличивать концентрацию SP-A и иммуноглобулинов А и G, активно подавляющих вирусную колонизацию и нарушающих структуру бактериальных биопленок. Амброксол уменьшает репликацию вирусов гриппа и парагриппа в респираторном тракте за счет стимуляции синтеза сурфактанта и ингибитора лейкопротеаз [29, 39–41]. Кроме того, был доказан противовирусный эффект амброксола в отношении риновируса – самой частой причины острых респираторных вирусных инфекций [42]. При одновременном применении с антибактериальными препаратами повышает их терапевтический эффект из-за повышения концентрации амоксициллина, цефуроксима и эритромицина в бронхиальном секрете, увеличения проникновения амоксициллина в легочную ткань [26].

Амброксол в качестве мукоактивного средства успешно назначается при лечении болезней органов дыхания у детей разного возраста и взрослых уже более 40 лет. Амброксол широко используется в реальной педиатрической практике не только из-за разнообразия лекарственных форм (растворы для ингаляций и приема внутрь, таблетки, капсулы пролонгированного действия, растворы для внутривенного введения, шипучие таблетки и сироп), расширенных показаний, связанных с комплексным механизмом действия, но и потому, что действие препарата хорошо изучено.

Эффективность и безопасность амброксола в клинической практике была продемонстрирована во многочисленных международных и российских исследованиях [29, 43–50]. Амброксол в виде пастилок уменьшает боль в горле по сравнению с плацебо, эффект развивается через 5–10 мин и длится около 3 ч, что сопровождается уменьшением гиперемии и воспаления в горле [51]. Аналогичный эффект был отмечен при использовании амброксола в сиропе [46, 52]. Результаты ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали клиническую эффективность мукоактивных препаратов в предотвращении обострений хронического бронхита и ХОБЛ у взрослых пациентов [53]. Так, в РКИ, посвященном оценке профилактического использования амброксола при обострении хронического бронхита, критерием эффективности служило суммарное количество дней нетрудоспособности в связи с обострениями основного бронхолегочного заболевания в течение двух лет. Статистически значимо меньше дней нетрудоспособности было в группе пациентов, получавших амброксол (1 216 дней), по сравнению с группой плацебо (1 789 дней). Кроме того, в группе амброксола улучшалась вентиляционная функция легких,

отмечался существенный регресс одышки и кашля, в целом повышалось качество жизни, и пациентам, получавшим амброксол, реже, чем пациентам из группы плацебо, требовалась антибактериальная терапия [54]. Амброксол значительно снижал количество обострений хронического бронхита. Так, на фоне использования амброксола отмечалось статистически значимое симптоматическое улучшение в отношении качества и количества мокроты. По сравнению с плацебо при использовании амброксола значительно сокращались длительность периода обострения и продолжительность антибиотикотерапии, наблюдалось статистически значимое уменьшение кашля и отсутствие одышки [55].

В метаанализе Н. Zhang были проанализированы различные терапевтические стратегии у недоношенных детей, которые могут оказать влияние на предотвращение и частоту респираторного дистресс-синдрома (РДС), бронхолегочной дисплазии (БЛД) и неонатальной смертности. В метаанализ были включены 48 клинических исследований, в которых проводили оценку эффективности амброксола, бетаметазона и дексаметазона. По сравнению с плацебо все группы продемонстрировали лучшую эффективность с точки зрения предотвращения РДС и неонатальной смерти. Не было обнаружено существенных различий между разными видами лечения в оценке заболеваемости БЛД. Один из выводов данного метаанализа – амброксол был оптимальным методом профилактики РДС и неонатальной смертности [56].

Клиническая эффективность амброксола у детей была оценена в ряде зарубежных исследований, в большинстве случаев с открытым дизайном: у детей с острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ), бронхитом и трахеобронхитом, муковисцидозом, острым средним отитом, синуситом [44, 57–62].

Ряд исследований по оценке эффективности и безопасности амброксола был проведен в российских клиниках. Так, под руководством профессора О.В. Зайцевой было проведено многоцентровое открытое российское сравнительное исследование амброксола с бромгексинам и мукалтином у 259 детей в возрасте с первых дней жизни до 15 лет с острыми и хроническими респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей (острый и обструктивный бронхит, пневмония, бронхиальная астма, пневмония новорожденных), которое также подтвердило эффективность и безопасность амброксола в педиатрической практике [63]. По данным исследования, проведенного под руководством профессора Н.А. Геппе, у детей первых пяти лет жизни использование комбинации фенотерола, ипратропия бромида и амброксола совместно в одной ингаляции при обструктивных бронхитах и обострении бронхиальной астмы на фоне ОРВИ позволяет быстрее купировать симптомы бронхиальной обструкции, уменьшать кратность ингаляций, повышать приверженность пациентов терапии [64]. В недавнем российском исследовании приняли участие 48 детей (средний возраст $8,6 \pm 4,1$ года) с респираторными заболеваниями. Они получали общепринятую терапию и были распределены на две группы: основная при-

нимала амброксол; группа сравнения – комплексную микстуру от кашля с алтеем. Динамический контроль клинических симптомов путем статистического анализа и по специальным шкалам, клиническую симптоматику оценивали на 1, 3, 5, 7 и 10-й дни от начала мукоактивной терапии. Прием амброксола сопровождался выраженным мукорегулирующим эффектом. Клиническая эффективность амброксола подтверждена статистически значимым более быстрым купированием сухого и влажного кашля, интенсивности продукции мокроты [65].

В недавнем международном обзоре эффективности и безопасности амброксола при лечении острых и хронических заболеваний у детей также было продемонстрировано, что амброксол широко и успешно применяется в качестве мукоактивного средства в педиатрической популяции [66]. Данные для этого обзора были получены как из опубликованных, так и неопубликованных клинических исследований и данных повседневной клинической практики, охватывают выборку почти 1 300 детей и сообщают о сильных клинических результатах на фоне применения амброксола. Кроме того, результаты полученной эффективности были постоянными, независимо от возраста, в т.ч. для пациентов в возрасте от 1 мес. жизни. В большинстве исследований было установлено, что амброксол хорошо переносится детьми. Поэтому полученные клинические данные о применении амброксола позволили продемонстрировать заявленные терапевтические эффекты, которые обеспечивают значительные преимущества для детей в качестве мукоактивного средства при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, связанных с аномальной секрецией слизи и нарушением мукоцилиарного транспорта. Результаты этого обзора показывают, что амброксол эффективен и хорошо переносится детьми, обладает благоприятным профилем безопасности, может быть использован с раннего возраста у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями [66].

Представителем данной группы является оригинальный препарат амброксола гидрохлорид – Лазолван® («Санофи Россия»), который выпускается в различных лекарственных формах (раствор для приема внутрь и ингаляций, рег. №П N016159/01 от 28.12.2009; сироп, рег. №П N014992/02 от 07.08.2008, и таблетки, рег. №П N014992/01 от 16.05.2008), применяется для лечения болезней органов дыхания различной этиологии уже более 40 лет.

В педиатрической практике амброксол имеет ряд особенностей применения. Очень важно отметить, что его можно назначать детям с рождения, включая недоношенных новорожденных детей (в виде раствора для ингаляций и приема внутрь или сиропа 15 мг/5 мл). При назначении амброксола в домашних условиях необходимо информировать родителей о необходимости дополнительной гидратации ребенка и проведении дыхательных упражнений для достижения адекватного эффекта мукоактивной терапии. В подавляющем большинстве случаев препарат переносится хорошо. Побочные реакции при использовании амброксола отмечались редко (менее 3%), что согласу-

ется с данными зарубежной литературы [67]. Не следует использовать амброксол, как и любое другое мукоактивное средство, в вечернее время, т. к. муколитическая и дренажная активность наступят у ребенка во время сна, что может усилить кашель и нарушить сон пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальный амброксол (Лазолван®) – препарат с большой доказательной базой – появился на рынке в 1978 г. Накопленный опыт и данные многочисленных международных и российских исследований продемонстрировали, что амброксол является одним из самых эффективных и безопасных мукоактивных средств для пациентов любого возраста. Широкий выбор лекарствен-

ных форм, который обеспечивает разные способы доставки лекарственного вещества, позволяет широко применять амброксол в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей.

Таким образом, амброксол может применяться в комплексной терапии заболеланий респираторного тракта, сопровождающихся нарушением секреции слизи и мукоцилиарного клиренса за счет своих свойств: высокой муколитической эффективности с выраженным экспекторирующим действием, противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия, а также стимуляции синтеза сурфактанта.



Поступила / Received 05.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2022

Принята в печать / Accepted 26.01.2022

Список литературы / References

- Finley C.R., Chan D.S., Garrison S., Korownyk C., Kolber M.R., Campbell S. et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Phys.* 2018;64:832–840. Available at: <https://www.cfp.ca/content/64/11/832>.
- Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2002;15(3):253–259. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0352>.
- Marchant J.M., Newcombe P.A., Juniper E.F., Sheffield J.K., Stathis S.L., Chang A.B. What is the burden of chronic cough for families? *Chest.* 2008;134:303–309. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2236>.
- Hay A.D., Wilson A., Fahey T., Peters T.J. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2003;20(6):696–705. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14701895>.
- Зайцева О.В. Кашель у детей: рациональный выбор терапии. *Медицинский совет.* 2016;(16):68–72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
- Zaitseva O.V. Cough in children: rational choice of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(16):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-68-72>.
- Самсыгина Г.А. *Кашель у детей. Клиническое руководство.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 192 с. Режим доступа: https://library.sammi.uz/Library/Rus%20tilidagi%20adabiyotlar/Педиатрия/Кашель_у_детей_Клиническое_руководство_Самсыгина_Г_А_2021.pdf.
- Samsyigina G.A. *Cough in children: clinical guidelines.* 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 192 p. (In Russ.) Available at: https://library.sammi.uz/Library/Rus%20tilidagi%20adabiyotlar/Педиатрия/Кашель_у_детей_Клиническое_руководство_Самсыгина_Г_А_2021.pdf.
- Таточенко В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение. *Лечащий врач.* 2008;(3):60–65. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
- Tatochenko V.K. Differential diagnosis and treatment of cough in children. *Lechaschi Vrach.* 2008;(3):60–65. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2008/03/4910226>.
- Синопальников А.И., Клячкина И.Л. *Кашель. Consilium Medicum.* 2004;6(10):720–727. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91823>.
- Sinopal'nikov A.I., Klyachkina I.L. *Kashel'. Consilium Medicum.* 2004;6(10):720–727. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91823>.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. *Кашель.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: Эхо; 2012. 128 с.
- Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. *Cough.* 2nd ed., Moscow: Echo; 2012. 128 p. (In Russ.)
- Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008;63(3):iii1-iii15. <http://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
- Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1901136. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/55/1/1901136>.
- Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults. *Lung.* 2010;188(1):33–40. <https://doi.org/10.1007/s00408-009-9166-2>.
- Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatric: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1):260–283. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- Morice A.H., Fontana G.A., Sovijarvi A.R., Pistolesi M., Chung K.F., Widdicombe J. et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J.* 2004;24(3):481–492. <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00027804>.
- Kantar A., Chang A.B., Shields M.D., Marchant J.M., Grimwood K., Grigg J. et al. ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children. *Eur Respir J.* 2017;50(2):1602139. <https://doi.org/10.1183/13993003.02139-2016>.
- Wurzel D.F., Marchant J.M., Yerkovich S.T., Upham J.W., Petsky H.L., Smith-Vaughan H. et al. Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis. *Chest.* 2016;150(5):1101–1108. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.030>.
- Баранов А.А., Козлов Р.С., Намазова-Баранова Л.С., Андреева И.В., Бакрадзе М.Д., Булгакова В.А. и др. *Бронхит: клинические рекомендации.* М.; 2021. 56 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/381_2.
- Baranov A.A., Kozlov R.S., Namazova-Baranova L.S., Andreeva I.V., Bakradze M.D., Bulgakova V.A. et al. *Bronchitis: clinical guidelines.* Moscow; 2021. 56 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/381_2.
- Furman E.G., Mazunina E.S., Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Y. Protracted bacterial bronchitis in children – the new old disease. *Pediatria.* 2017;96(2):136–144. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4883.pdf.
- Овчинников А.Ю., Солдатский Ю.Л., Митюк А.М. Новый взгляд на лечение кашля у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(5):18–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-lechenie-kashlya-u-detey-obzor-literatury/viewer>.
- Ovchinnikov A.Y., Soldatskiy Y.L., Mityuk A.M. New View on Cough Treatment in Children. *Pediatric Pharmacology.* 2013;10(5):18–22. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/novyy-vzglyad-na-lechenie-kashlya-u-detey-obzor-literatury/viewer>.
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Некоторые аспекты диагностики и лечения кашля. *Медицинский совет.* 2016;(4):64–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-64-67>.
- Derbeneva M.L., Guseva A.L. Some aspects of diagnosis and treatment of cough. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(4):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-64-67>.
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации.* М.: МЗ РФ, Союз педиатров России; 2018. 33 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
- Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: clinical guidelines.* Moscow: Ministry of Health of RF, Union of Pediatricians of Russia; 2018. 33 p. (In Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1%20+%20T%20+%20K%20_2018.pdf.
- Зайцев А.А. Мукоактивная фармакотерапия: основы рационального выбора. *Практическая пульмонология.* 2019;(3):77–82. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_3_2019_77.pdf.

- Zaitsev A.A. Mucoactive Pharmacotherapy: the Basics of Rational Choice. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(3):77–82. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_3_2019_77.pdf.
24. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии. *Врач*. 2014;(2):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21238471>.
 - Novikova L., Baranova O., Ilkovich Yu. Use of acetylcysteine in clinical pulmonology. *Vrach*. 2014;(2):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21238471>.
 24. Генпе Н.А., Малахов А.В., Зайцева О.В., Дегтярева М.В., Ильенкова Н.А., Калюжин О.В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornnye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
 - Geppe N.A., Malakhov A.B., Zaytseva O.V., Degtyareva M.V., Ilyenkova N.A., Kalyuzhin O.V. et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/spornnye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike>.
 25. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога. *Вопросы практической педиатрии*. 2016;11(4):24–32. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-24-32>. Ovsyannikov D.Yu., Dukhanin A.S. Mucoactive therapy in children: a view of a paediatrician and a pharmacologist. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-4-24-32>.
 26. Генпе Н.А., Горелов А.В., Козлова Л.В. и др. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. Geppe N.A., Gorelov A.V., Kozlova L.V. et al. *Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: clinical guidelines*. 2nd ed. Moscow: Medcom-pro; 2020. (In Russ.)
 27. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей. *РМЖ*. 2009;(19):1217–1222. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnyy_vybor_mukoliticheskoy_terapii_v_lechenii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey. Zaitseva O.V. Rational choice of mucolytic therapy in the treatment of respiratory diseases in children. *RMJ*. 2009;(19):1217–1222. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Racionalnyy_vybor_mukoliticheskoy_terapii_v_lechenii_bolezney_organov_dyhaniya_u_detey.
 28. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей. *РМЖ*. 2013;(24):1153–1160. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Differencirovannyi_podhod_k_terapii_kashlya_u_detey. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Differentiated approach to the therapy of cough in children. *RMJ*. 2013;(24):1153–1160. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Differencirovannyi_podhod_k_terapii_kashlya_u_detey.
 29. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Безопасность амброксола в терапии респираторных заболеваний взрослых. *Практическая пульмонология*. 2019;(1):84–90. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2019_84.pdf. Babak S.L., Gorbunova M.V., Malyavin A.G. Ambroxol safety for the treatment of respiratory diseases in adults. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019;(1):84–90. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2019_84.pdf.
 30. Wiessmann K.J., Niemeier K. Clinical results in the treatment of chronic obstructive bronchitis with ambroxol in comparison with bromhexine. *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):918–921. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/373777>.
 31. Андреева И.В. Амброксол в лечении и профилактике заболеваний дыхательной системы. *Врач*. 2008;(5):65–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952405>. Andreeva, Yu.V. Ambroxol in the treatment and prevention of respiratory diseases. *Vrach*. 2008;(5):65–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952405>.
 32. Kupczyk M., Kuna P. Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Uses for treatment and antioxidant properties. *Pol Merkur Lekarski*. 2002;12(69):248–252. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12053601>.
 33. Zhang S.J., Jiang J.X., Ren Q.Q., Jia Y.L., Shen J., Shen H.J. et al. Ambroxol inhalation ameliorates LPS-induced airway inflammation and mucus secretion through the extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway. *Eur J Pharmacol*. 2016;775:138–148. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.02.030>.
 34. Stetinova V., Herout V., Kvetina J. In vitro and in vivo antioxidant activity of ambroxol. *Clin Exp Med*. 2004;4(3):152–158. <https://doi.org/10.1007/s10238-004-0050-3>.
 35. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res*. 2008;(13):557–562. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19073395>.
 36. Gaida W., Klinder K., Arndt K., Weiser T. Ambroxol, a Nav1.8-preferring Na⁺ channel blocker, effectively suppresses pain symptoms in animal models of chronic, neuropathic and inflammatory pain. *Neuropharmacology*. 2005;49(8):1220–1227. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.08.004>.
 37. Leffler A., Reckzeh J., Nau C. Block of sensory neuronal Na⁺ channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol*. 2010;630(1–3):19–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.12.027>.
 38. Gibbs B.F., Schmutzler W., Vollrath I.B., Brosthardt P., Braam U., Wolff H.H. et al. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leukocytes and mast cells. *Inflamm Res*. 1999;48(2):86–93. <https://doi.org/10.1007/s000110050421>.
 39. Yang B., Yao D.F., Ohuchi M., Ide M., Yano M., Okumura Y. et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002;19(5):952–958. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00253302>.
 40. Kido H., Okumura Y., Yamada H., Mizuno D., Higashi Y., Yano M. Secretory leukoprotease inhibitor and pulmonary surfactant serve as principal defenses against influenza a virus infection in the airway and chemical agents up-regulating their levels may have therapeutic potential. *Biol Chem*. 2004;385(11):1029–1034. <https://doi.org/10.1515/BC.2004.133>.
 41. Cataldi M., Sblendorio V., Leo A., Piazza O. Biofilm-dependent airway infections: a role for ambroxol? *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28(2):98–108. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.11.002>.
 42. Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K., Ota C., Kubo H., Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res*. 2014;37(4):520–529. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0210-7>.
 43. Fan Y.Z., Wen Z.L. Efficacy of different dosages of ambroxol hydrochloride in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2009;11(9):771–772. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755033>.
 44. Baldini G., Gucci M., Tarò D., Memmini C. a controlled study on the action of a new formulation of ambroxol in asthmatic bronchitis in children. *Minerva Pediatr*. 1989;41(2):91–95. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2661989>.
 45. Malerba M., Ponticello A., Radaeli A., Bensi G., Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(1):27–34. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2003.08.004>.
 46. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1119–1129. <https://doi.org/10.1517/17425255.4.8.1119>.
 47. Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Современная муколитическая терапия заболеваний дыхательных путей. *РМЖ*. 2018;3(1):30–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey. Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Current mucolytic therapy of respiratory tract diseases. *RMJ*. 2018;3(1):30–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sovremennaya_mukoliticheskaya_terapiya_zabolevaniy_dyhatelnykh_putey.
 48. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхолегочных заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018;(2):83–92. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2018_83.pdf. Klyachkina I.L., Sinopalnikov A.I. Roxol for the treatment of chronic bronchopulmonary diseases. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(2):83–92. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2018_83.pdf.
 49. Fashner J., Ericson K., Werner S. Treatment of the common cold in children and adults. *American Family Physician*. 2012;86(2):153–159. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962927>.
 50. Wunderer H., Morgenroth K., Weis G. The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol. *Med Monatsschr Pharm*. 2009;32(2):42–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19263911>.
 51. de Mey C., Peil H., Kölsch S., Bubeck J., Vix J.M. Efficacy and safety of ambroxol lozenges in the treatment of acute uncomplicated sore throat. EBM-based clinical documentation. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(11):557–568. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296557>.
 52. Chenot J.F., Weber P., Friede T. Efficacy of Ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2014;15:45. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-45>.
 53. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5>.

54. Кашель как междисциплинарная проблема в практике врача первичного звена. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(10):98–105. Режим доступа: https://umedp.ru/upload/iblock/b38/effektivnaya_farmakoterapiya_2018_pulmonologiya_i_otorinolaringologiya_1.pdf.
55. Olivieri D., Zavattini G., Tomasini G., Daniotti S., Bonsignore G., Ferrara G. et al. Ambroxol for the prevention of chronic bronchitis exacerbations: long-term multicenter trial. Protective effect of ambroxol against winter semester exacerbations: a double-blind study versus placebo. *Respiration*. 1987;51(1):42–51. <https://doi.org/10.1159/000195274>.
56. Zhang H., Liu J., Liu T., Wang Y., Dai W. Antenatal maternal medication administration in preventing respiratory distress syndrome of premature infants: a network meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(10):2480–2490. <https://doi.org/10.1111/crj.12923>.
57. Disse B.G. The pharmacology of ambroxol-review and new results. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1987;153:255–262. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3322865>.
58. Principi N., Zavattini G., Daniotti S. Possibility of interaction among antibiotics and mucolytics in children. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1986;6(5):369–372. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3781700>.
59. Paleari D., Rossi G.A., Nicolini G., Olivieri D. Ambroxol: a multifaceted molecule with additional therapeutic potentials in respiratory disorders of childhood. *Expert Opin Drug Discov*. 2011;6(11):1203–1214. <https://doi.org/10.1517/17460441.2011.629646>.
60. Ratjen F., Wönnen R., Posselt H.G., Stöver B., Hofmann D., Bender S.W. a double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1985;144(4):374–378. <https://doi.org/10.1007/BF00441781>.
61. Passàli D., Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration*. 1987;51(1):52–59. <https://doi.org/10.1159/000195275>.
62. Golusiński W., Szmaja Z., Szyfter W., Kruk-Zagajewska A., Mielcarek-Kuchta D., Laczowska-Przybylska J. The use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in nasal and paranasal sinuses in children. *Otolaryngol Pol*. 1996;50(6): 599–606. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9173390>.
63. Зайцева О.В., Чечкова О.Б., Пронина С.В., Егоров Л.М., Лихарева Л.В., Клендар Г.А. и др. Результаты изучения эффективности Амбробене в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2003;82(1):80–85. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/312/2003_1_2988.pdf.
64. Геппе Н.А., Батырева О.В., Малышев В.С., Утешева М.Г., Старостина Л.С. Волнообразное течение бронхиальной астмы. Терапия обострений. *Трудный пациент*. 2007;2(5):43–46. Режим доступа: <https://t-patient.ru/archive/7441>.
65. Рашитова Э.Л., Закирова А.М., Кадриев А.Г., Кадриев А.А. Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):48–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>.
66. Kantar A., Klimek L., Cazan D., Sperl A., Sent U., Mesquita M. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):511. <https://doi.org/10.4081/mrm.2020.511>.
67. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана®): от чего зависит эффективность препарата? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2011;90(5):128–133. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-effekty-ambroksola-gidrohlorida-lazolvana-ot-chego-zavisit-effektivnost-preparata>.

Информация об авторах:

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; olga6505963@yandex.ru

Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; olga6505963@yandex.ru