

Место противокашлевых препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа

О.В. Фесенко, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Острый кашель, спровоцированный вирусной инфекцией верхних дыхательных путей, является во всем мире наиболее распространенным симптомом среди детей и взрослых. Он обуславливает серьезные экономические и социальные проблемы как для отдельных пациентов и их семей, так и для системы здравоохранения в целом. До сих пор не существует эффективного фармакологического средства, способного повлиять на все основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого кашля при острых респираторных вирусных инфекциях. Этим обстоятельством отчасти объясняется увеличение числа случаев затяжного течения острых респираторных инфекций, когда кашель принимает черты подострого или постинфекционного. В целях оптимизации лечения кашля активно исследуется патофизиология этого симптома. Вирусная инфекция провоцирует острый кашель вследствие различных раздражителей, главным из которых является секрет дыхательных путей, непосредственно воздействующий на рефлексогенные участки слизистой оболочки. Играть важную роль также медиаторы воспаления, влияющие на периферические сенсорные окончания, локализованные в дыхательных путях. Медиаторы воспаления провоцируют и постинфекционную гиперреактивность бронхов – важный компонент патогенеза постинфекционного кашля. Также в последнее время исследователи все больший интерес уделяют роли произвольного или осознанного компонента кашля, который реализуется благодаря кортикальному ответу на афферентную информацию из рецепторов, расположенных в верхних дыхательных путях. Эта гипотеза объясняет неэффективность противокашлевых препаратов центрального действия при сухом кашле, обусловленном вирусной инфекцией, и расширяет возможности применения противокашлевых средств периферического действия, представителем которых является леводропропизин. Помимо воздействия на нервные окончания, препарат также оказывает влияние на медиаторы воспаления, что усиливает его способность разрывать «порочный круг» этого симптома, предотвращать развитие постинфекционного кашля и способствовать реабилитации бронхиального дерева. Эффективность и безопасность леводропропизина продемонстрирована в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых.

Ключевые слова: острый кашель, мукоцилиарная система, патогенез, терапия, противокашлевые средства периферического действия, леводропропизин

Для цитирования: Фесенко О.В. Место противокашлевых препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. *Медицинский совет*. 2023;17(4):109–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-089>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Role of antitussive agents in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza

Oxana V. Fesenko, <https://orcid.org/0000-0003-0078-4071>, ofessenko@mail.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Viral upper respiratory infection (VURI)-associated acute cough is the most common symptom worldwide among children and adults. It causes serious economic and social problems both for individual patients, patients' families, and the health care system as a whole. There is still no effective pharmacological agent capable of interfering with all the main pathophysiological mechanisms involved in VURI-associated acute cough. This circumstance partly explains the increased prevalence of the prolonged course of acute respiratory infections, when the cough takes on the features of subacute or post-infectious course. The pathophysiology of this symptom is being actively investigated to optimize the treatment of cough. A viral infection provokes an acute cough induced by various irritative stimuli, the main one being secretions from the respiratory tract, which directly acts on reflexogenic areas of the mucosa. Inflammatory mediators also play an important role, acting on the peripheral sensory terminations of airways. Inflammatory mediators also induce post-infectious bronchial hyperreactivity, which is an important component of the pathogenesis of post-infectious cough. Recently, researchers are becoming increasingly interested in the role of the voluntary or conscious cough component, which is implemented due to the cortical response to afferent information from the receptors of the upper respiratory tract. This hypothesis explains the ineffectiveness of central antitussive agents in patients with viral infection-associated dry cough and expands the possibilities of peripheral antitussive agents represented by levodropropizine. In addition to the action on nerve endings, the agent also affects inflammatory mediators,

which enhances its ability to break the “vicious circle” of this symptom, prevents the development of post-infectious cough and promotes rehabilitation of the bronchial tree. The efficacy and safety of levodropropizine has been demonstrated in clinical trials in both children and adults.

Keywords: acute cough, mucociliary system, pathogenesis, therapy, antitussive agents of peripheral action, levodropropizin

For citation: Fesenko O.V. Role of antitussive agents in the treatment of acute respiratory viral infections and influenza. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-089>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель чаще всего определяют как вынужденный маневр выдоха, обычно при закрытой голосовой щели, который сопровождается характерным звуком [1]. Прежде всего, кашель является защитным физиологическим рефлексом, предназначенным для выведения избыточного секрета из дыхательных путей или удаления инородных аспирированных частиц. Частота проявления кашля в качестве ежедневного физиологического рефлекса у здоровых детей составляет в среднем 11 раз (диапазон 1–34) в день [2].

Главной характеристикой кашля в качестве патологического симптома является его продолжительность [3]. Обычно острый кашель длится менее 4 нед., тогда как хронический – более 8 нед. [4]. Кашель продолжительностью от 3 до 8 нед. определяют как постинфекционный или подострый. Также кашель может быть влажным (продуктивным) или сухим (раздражающим) [5, 6].

Острый кашель чаще всего обусловлен острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом. Неизменно ОРВИ встречается очень часто во всех возрастных группах. Эпидемиологические исследования показали, что острый кашель в среднем длится 14 дней [7]. У взрослых пациентов наблюдаются 2–5 эпизодов острого кашля в год, а у школьников – от 7 до 10. При этом общая продолжительность кашля у детей может достигать до 140 дней в году [8], поэтому острый кашель является наиболее распространенным респираторным симптомом во всем мире [9], характеризуясь серьезным социально-экономическим бременем. Так, острый кашель является причиной более 50% новых обращений пациентов в учреждения первичной медико-санитарной помощи и является основным поводом консультаций в аптечной практике [10]. Наибольшие проблемы острый кашель, связанный с ОРВИ и гриппом, вызывает у младенцев и пожилых пациентов.

Эпидемиология постинфекционного кашля противоречива, что отражает сложность патогенеза этого состояния. По данным отечественной литературы, встречается от 11 до 25% случаев, среди детей распространенность постинфекционного кашля во время эпидемий ОРВИ достигает 50% [11].

Таким образом, подход к лечению острого и подострого кашля представляет собой актуальную проблему современной медицины.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАШЛЯ

Кашель – это физиологическая реакция на раздражение дыхательных путей, играющая фундаментальную роль в защите дыхательных путей и поддержании их проходимости. Кашель выполняет две основные функции: (1) предотвращает попадание пищи и жидкости в нижние дыхательные пути, (2) способствует удалению секрета, который вследствие избыточного количества или реологических характеристик превышает транспортную способность мукоцилиарной системы к выведению из дыхательных путей. Кашель может возникать произвольно или рефлекторно в ответ на раздражитель [12].

В последнее время активно исследуется гипотеза о двух отдельных путях, контролирующих кашель, – безусловном (рефлекторном) и сознательном (*пис.*) [13].

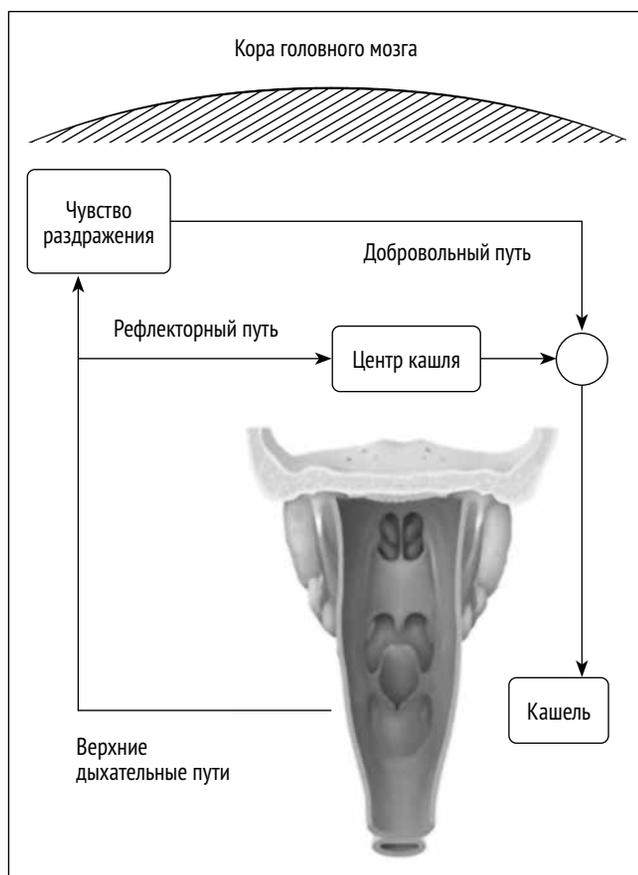
Рефлекторный (безусловный) кашель требует периферической провокации с формированием сенсорного пути передачи, достигающего ствола головного мозга. Этот тип кашля возникает независимо от какого-либо сознательного контроля со стороны коры головного мозга. Он представляет основной защитный рефлекс и был продемонстрирован на экспериментальных моделях при децеребрации животного или глубоком наркозе.

Исследователи все больший интерес уделяют произвольному или осознанному компоненту кашля и его предвестнику. Предвестник кашля является важным компонентом для поддержания адекватной защиты дыхательных путей. Раздражение верхних дыхательных путей, вызванное воспалением слизистой оболочки, достигает коры головного мозга и провоцирует кашель. При этом большую роль играет кортикальный ответ на афферентную информацию из рецепторов, расположенных в области верхних дыхательных путей [14]. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии у здоровых добровольцев продемонстрировали, что ощущение «предкашля», вызываемое капсаицином, связано с активацией в различных высших областях мозга, что позволяет предположить, что кортикальная нейронная сеть воспринимает раздражение дыхательных путей и модулирует кашель [15]. Компоненты этой высшей структуры мозга также включают в себя тормозные механизмы, которые могут осознанно или подсознательно быть задействованными для подавления нейронной обработки кашля головным мозгом [16].

Между этими двумя крайними механизмами (рефлекторным и сознательным) находится «промежуточная» зона контроля кашля, которая может зависеть не только от характера раздражителя, но и от различных поведенческих особенностей, которые могут быть усилены или подавлены сознательно. Кашель при ОРВИ и гриппе, вероятно, соответствует именно этой области. Это подтверждается, с одной стороны, способностью здоровых людей и пациентов, переносящих ОРВИ и грипп, осознанно подавлять кашель, спровоцированный капсаицином [17]. При этом 98% пациентов отметили наличие предвестников кашля. Этот механизм контроля частично объясняет низкую эффективность при кашле, связанном с ОРВИ, кодеин-содержащих препаратов. В частности, было продемонстрировано, что кодеин не превосходит при остром кашле большинство традиционно используемых лекарственных средств [18].

В то же время почти 2/3 пациентов с острым кашлем на фоне ОРВИ не смогли самостоятельно контролировать кашель. Эта способность может быть напрямую связана с интенсивностью и продолжительностью вирусной патологии и состоянием слизистой оболочки до болезни. Нормальный защитный кашлевой рефлекс несколько усиливается при ОРВИ и гриппе, поэтому кашель возникает спонтанно, даже без факта попадания секрета в дыхательные пути.

- **Рисунок.** Гипотеза о двух путях контроля кашля – безусловном (рефлекторном) и сознательном
- **Figure.** A hypothesis that proposes two ways of cough control: unconditioned (reflex) and voluntary



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ ПРИ ОРВИ И ГРИППЕ

Эпителий верхних дыхательных путей глотки богато иннервирован сенсорными волокнами [19]. Они представляют «оголенные» нервные окончания без присутствия какой-либо специализированной формы терминального рецептора. Терминальные нервные ветви блуждающего нерва и языкоглоточного нерва образуют чрезвычайно плотное сплетение в слизистой оболочке носо- и ротоглотки, где была обнаружена наибольшая плотность чувствительных рецепторов. Эти плотно иннервированные области соответствуют мощной рефлексогенной области, запускающей глотание и защитные рефлексы верхних дыхательных путей [20]. Поскольку кашель является важным механизмом защиты и очищения нижних дыхательных путей, выдвинуто предположение о том, что сенсорные области, ответственные за инициацию глотания, играют важную роль и в возникновении кашля [20].

Так, в одном из исследований было продемонстрировано то, что стимуляция нервного сплетения глотки провоцирует либо глотание, либо кашель [14]. Механическая провокация, постназальный затек и болюсное введение воды в глотку вызывают сильный кашель у животных и людей, в то время как капсаицин не всегда вызывает кашель при выборочном нанесении на слизистую.

ОРВИ и грипп вызывают острый кашель вследствие различных раздражителей, непосредственно воздействующих на рефлексогенные участки слизистой оболочки. В патогенезе кашля играют роль также медиаторы воспаления, влияющие на сенсорные окончания, локализованные в дыхательных путях и усиливающие ощущение предвестников кашля [21]. Информация, поступающая из верхних дыхательных путей, может быть закодирована в осознание раздражения дыхательных путей, что, в свою очередь, может способствовать кашлю, завершеному для очистки дыхательных путей.

Возможные механизмы, с помощью которых кашель может быть вызван и поддерживаться во время ОРВИ и гриппа, это: (1) воспалительный процесс, вызванный респираторной инфекцией, которая посредством медиаторов воспаления вызывает гиперреактивность, как локальную, так и системную, (2) механическое раздражение, вызванное оттоком слизи из носоглотки [21]. Эти механизмы могут взаимно усиливать и пролонгировать кашель. Сохранение кашля у части пациентов с ОРВИ и гриппом может быть связано со снижением пороговой дозы стимула, необходимой для возникновения состояния «предкашля» и, следовательно, фактического кашля. Вследствие этого любой внешний раздражитель, например изменение условий окружающей среды (холодный, сухой и/или загрязненный воздух), легко провоцирует кашель. При этом кашлевой рефлекс может проявляться и поддерживаться даже в ответ на раздражители, которые в нормальных условиях не вызывают этот симптом [22].

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ

Несмотря на активные разработки новых противокашлевых препаратов, которые проводят фармацевтические компании, существует общее понимание того, что эффективное и безопасное лекарство от кашля по-прежнему остается неудовлетворенной медицинской потребностью [23, 24].

Ряд исследований и метаанализов, выполненных в последнее время, продемонстрировали отсутствие убедительной эффективности по снижению частоты и выраженности кашля у широкого круга препаратов, традиционно используемых как у детей, так и взрослых [9, 25–28]. Большая часть работ, подтверждающих эффективность той или иной медикаментозной терапии при остром кашле, выполнена несколько десятилетий назад и является низкого качества. К сожалению, на сегодняшний день мало рандомизированных контролируемых исследований по этой теме [1].

В одном из них, посвященном изучению кашля, связанного с ОРВИ, сравнивали эффективность кодеина в разовой дозе 30 мг (4 раза в день в течение 4 дней) с плацебо. При этом кодеин не продемонстрировал большего эффекта, чем сироп плацебо, ни при объективной оценке кашля исследователем, ни при самооценке кашля пациентами [18]. Схожие результаты были получены в другом аналогичном исследовании. Пероральный прием кодеина в дозе 50 мг не продемонстрировал преимуществ по сравнению с сиропом плацебо у 82 участников, оцениваемых в параллельных группах [13].

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных клинических исследований не выявил преимуществ среди широкой группы препаратов (монтелукаст, сальбутамол, ипратропия бромид, флутиказон пропионат, будесонид, кодеин), используемых для лечения подострого кашля. В то же время у 14% пациентов регистрировались побочные эффекты [24].

Полученные данные свидетельствуют об особенностях патогенеза постинфекционного кашля, которые, как правило, не затрагивают центральные механизмы. В формировании порочного круга важную роль играет постинфекционная гиперреактивность бронхов, обусловленная медиаторами воспаления.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕВОДРОПРОПИЗИНА ПРИ ОСТРОМ И ПОДОСТРОМ КАШЛЕ, ОБУСЛОВЛЕННОМ ОРВИ И ГРИППОМ

Все противокашлевые препараты по механизму своего действия подразделяются на препараты центрального и периферического действия. Препараты центрального действия (наркотические и ненаркотические) угнетают кашлевой центр продолговатого мозга. Наркотические противокашлевые средства при длительном применении могут вызывать привыкание и пристрастие, поэтому в настоящее время предпочтение все чаще отдается противокашлевым средствам периферического действия,

уменьшающим рефлекторную стимуляцию кашля путем влияния на его афферентный компонент [23].

Одним из таких препаратов является леводропропизин – неопиатное соединение, применяемое для лечения кашля с 1988 г. под торговым названием левопронт [23]. В доклинических исследованиях на животных было показано, что леводропропизин обладает периферическим действием, по-видимому, включающим сенсорные нейропептиды. Принято считать, что препарат действует на уровне нервных окончаний, подавляя высвобождение нейропептидов путем ингибирования проведения нервных импульсов по С-волокам, и не блокирует их действия на уровне рецепторов. Тем самым леводропропизин разрывает «порочный круг» патологического кашля.

На экспериментальных моделях была показана способность леводропропизина в дозозависимом режиме предотвращать бронхоконстрикторный эффект капсаицина, в то же время он не оказывал действия в отношении бронхоспазма, индуцированного тахикининами (субстанцией Р). Эти данные демонстрируют способность леводропропизина противодействовать феномену гиперреактивности и связанному с ним воспалительному процессу [29].

Проведены и другие исследования, свидетельствующие о противовоспалительном эффекте препарата. В частности, на экспериментальных моделях было показано, что леводропропизин ингибирует протекание плазмы, индуцированное капсаицином. При этом он оказывает действие на постсинаптическом уровне и проявляет селективность в отношении нейропептидов. Противовоспалительное действие леводропропизина усиливает его потенциальную роль при инфекционных заболеваниях дыхательных путей как в остром периоде, так и на этапе реабилитации [30].

Периферический характер действия леводропропизина подтверждается отсутствием влияния на дыхательный центр мозга у пациентов с гиперкапнией и гипоксемией. У этих пациентов препарат не оказывает влияния на содержание двуокиси углерода и кислорода в крови [31, 32].

Леводропропизин также подавляет высвобождение гистамина в дыхательных путях, способствуя уменьшению интенсивности и частоты кашля. Эта особенность препарата обосновывает его использование при постинфекционном кашле. Способность модулировать активацию С-волокон позволила предположить, что это соединение может способствовать не только предотвращению кашля, но и обладает мощной бронхолитической активностью. Так, в клинических исследованиях с участием пациентов, страдающих бронхиальной астмой, леводропропизин частично подавлял бронхоспазм, вызванный аэрозольным воздействием на слизистую бронхов дистиллированной воды и специфических аллергенов. Однако он не оказывал влияния на бронхоспазм, индуцированный метахолином. Эти результаты свидетельствуют о том, что для препарата характерна способность частично подавлять высвобождение гистамина

и нейропептидов, а также то, что он не обладает антихолинергическим действием. В ряде исследований показано, что леводропропизин не влияет на дыхательные движения и сердечно-сосудистую систему [33].

Одно из первых крупных исследований по оценке эффективности и безопасности леводропропизина было выполнено в Италии в период с 1988 по 1995 г. Оно включило 1 300 пациентов в возрасте от одного года до 90 лет, получавших лечение леводропропизином [34]. Было показано, что у пациентов с сухим непродуктивным кашлем эффективность соединения леводропропизина составляет 98%. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и носили временный характер [34].

В последующие годы во многих странах было выполнено несколько исследований, подтвердивших эффективность и безопасность препарата.

В 2015 г. были опубликованы данные метаанализа клинических исследований леводропропизина и его сравнение с различными препаратами. Леводропропизин продемонстрировал статистически значимое превосходство с точки зрения общей эффективности в отношении снижения интенсивности кашля, в т. ч. частоты ночных пробуждений [35]. Леводропропизин проявил качества хорошо переносимого периферического противокашлевого препарата, в то время как средства от кашля центрального действия вызывают серьезные побочные эффекты, что существенно ограничивает их использование в широкой клинической практике. На основании полученных данных руководство Американского колледжа пульмонологов рекомендует при остром бронхите использовать препараты, подавляющие периферический кашель, такие как леводропропизин. Подчеркивается, что леводропропизин характеризуется существенными преимуществами по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия, такими как кодеин и декстрометорфан [36].

В настоящее время большое внимание уделяется тому факту, что общепотребительные противокашлевые средства, используемые для лечения детей, не подтверждаются адекватными данными об их эффективности и безопасности препаратов. Таким образом, симптоматическая терапия кашля у детей оказывается особенно сложной задачей с ограниченными терапевтическими возможностями. Эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у детей была продемонстрирована в нескольких открытых клинических исследованиях. Сравнение проводилось с центральными противокашлевыми препаратами центрального действия. Эффективность разных подходов в лечении острого кашля была изучена на примере 70 детей в возрасте от 2 мес. до 14 лет (средний возраст – 4,6 года), переносящих ОРВИ [37]. Леводропропизин (2 мг/кг в день), разделенный на 3 приема в течение 5 дней или более, продемонстрировал клиническое улучшение у 69 из 70 пациентов, при этом было зарегистрировано 3 легких и проходящих побочных явления. В более широком клиническом исследовании с участием 180 пациентов в возрасте от 6 мес. до 12 лет (средний возраст – 5,9 года), получавших

лечение в течение 1 нед., эффективность была хорошей или очень хорошей у 94% пациентов. Во время лечения были отмечены 8 (4,4%) нежелательных явления [38]. В двойном слепом сравнительном клиническом исследовании у детей в возрасте 2–14 лет с непродуктивным кашлем по разным причинам 128 пациентов получали леводропропизин, 122 пациента – дропропизин. Частота кашля была значительно снижена в первый день в обеих группах, так же как и количество ночных пробуждений из-за кашля. Улучшение продолжалось в течение 2 дней после окончания приема препарата. Неблагоприятные события были зарегистрированы у 11 пациентов, получавших леводропропизин, и у 16 пациентов, получавших дропропизин [39]. Влияние острого кашля, связанного с ОРВИ, и результаты противокашлевого лечения в рутинной педиатрической практике были оценены [40] в обсервационном исследовании. Большая группа детей (1–15 лет) была включена в исследование, 221 ребенок принимал противокашлевые препараты: леводропропизин ($n = 101$), центральные противокашлевые средства ($n = 60$), клоперастин ($n = 51$), кодеин ($n = 9$); контрольная группа ($n = 80$) не получала никакого лечения. Через 6 дней терапии динамика кашля была проанализирована у 241 ребенка. Результаты показали, что все противокашлевые препараты снижали интенсивность и частоту кашля, но полное разрешение кашля оказалось значительно эффективнее у леводропропизина по сравнению с противокашлевыми средствами центрального действия (47% против 28% соответственно, $p = 0,0012$). В метаанализе 4 клинических исследований леводропропизина [40], включавших в общей сложности 780 пациентов с целью оценки общей сравнительной эффективности леводропропизина в педиатрической популяции, продемонстрировано статистически значимое различие ($p = 0,0044$) в общей противокашлевой эффективности в пользу леводропропизина по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия (кодеин, клоперастин, декстрометорфан) с точки зрения снижения интенсивности, частоты кашля и ночных пробуждений. Эти результаты также подтвердили благоприятное соотношение «польза/риск» леводропропизина при лечении кашля у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый и подострый кашель на фоне ОРВИ и гриппа является наиболее частым симптомом. Он представляет серьезное медико-социальное и экономическое бремя как для отдельных пациентов и их семей, так и для системы здравоохранения в целом. До сих пор не существует эффективного фармакологического средства, способного повлиять на все основные патофизиологические механизмы, лежащие в основе острого кашля на фоне разных этапов вирусной инфекции. В целях оптимизации лечения этого распространенного симптома на протяжении последних лет активно исследуется его патофизиология. Воспалительный процесс слизистой оболочки, обусловленный респираторной инфекцией,

и механическое раздражение, вызванное оттоком слизи из носоглотки, длительное время рассматривались в качестве единственных факторов патогенеза острого кашля. Однако они не объясняли неэффективности противокашлевых препаратов центрального действия, которая была подтверждена несколькими плацебо-контролируемыми исследованиями. Современная гипотеза острого и подострого кашля при ОРВИ и гриппе рассматривает 2 механизма патогенеза – безусловный и осознанный, что расширяет возможность применения противокашлевых средств периферического действия. Наиболее изученным препаратом этой группы является леводропропизин (левопронт). Дополнительные

противовоспалительные свойства молекулы, подтвержденные многочисленными экспериментальными исследованиями, обосновывают назначение препарата для лечения подострого (постинфекционного) кашля. Эффективность и безопасность леводропропизина доказана многими клиническими исследованиями, выполненными как у детей, так и у взрослых. Результаты обобщены в метаанализы, которые демонстрируют статистически значимое превосходство леводропропизина над препаратами центрального действия. 

Поступила / Received 18.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 03.03.2023

Принята в печать / Accepted 15.03.2023

Список литературы / References

- Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children [published correction appears in *Thorax*. 2008;63(3 Suppl):iii1–iii15. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.077370>.
- Gibson P.G., Simpson J.L., Ryan N.M., Vertigan A.E. Mechanisms of cough. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):55–61. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000027>.
- Munyard P., Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child*. 1996;74(6):531–534. <https://doi.org/10.1136/adc.74.6.531>.
- Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):260S–283S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
- Galway N.C., Shields M.D. The child with an incessant dry cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.08.002>.
- Gilchrist F.J. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev*. 2019;31:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>.
- Cohen H.A., Rozen J., Kristal H., Laks Y., Berkovitch M., Uziel Y. et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130(3):465–471. <https://doi.org/10.1542/peds.2011–3075>.
- Chang A.B., Harray V.A., Simpson J., Masters I.B., Gibson P.G. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):270–275. <https://doi.org/10.1136/adc.86.4.270>.
- Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
- Morice A.H., McGarvey L., Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax*. 2006;61(1 Suppl):i1–i24. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.065144>.
- Овчинников А.Ю., Эдже М.А., Коростелев С.А., Митюк А.М. Постинфекционный кашель: основные заблуждения и возможности современной терапии. *Лечебное дело*. 2015;(1):76–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_76.pdf
- Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A., Mityuk A.M. Postinfectious cough: myths and real practice. *Lechebnoe Delo*. 2015;(1):76–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_1_2015_76.pdf
- Keller J.A., McGovern A.E., Mazzone S.B. Translating Cough Mechanisms Into Better Cough Suppressants. *Chest*. 2017;152(4):833–841. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.016>.
- Freestone C., Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol*. 1997;49(10):1045–1049. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06039.x>.
- Wheeler-Hegland K., Pitts T., Davenport P.W. Cortical gating of oropharyngeal sensory stimuli. *Front Physiol*. 2010;1:167. <https://doi.org/10.3389/fphys.2010.00167>.
- Grace M.S., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Pre-clinical studies in cough research: role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26(5):498–507. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2013.02.007>.
- Mazzone S.B., McLennan L., McGovern A.E., Egan G.F., Farrell M.J. Representation of capsaicin-evoked urge-to-cough in the human brain using functional magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):327–332. <https://doi.org/10.1164/rccm.200612-1856OC>.
- Eccles R., Dicipinigitis P., Turner R.B., Druce H.M., Adeleke M., Mann A.L. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. *Postgrad Med*. 2016;128(5):485–491. <https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1185376>.
- Eccles R., Morris S., Jawad M. Lack of effect of codeine in the treatment of cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Clin Pharm Ther*. 1992;17(3):175–180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1992.tb01289.x>.
- Steele C.M., Miller A.J. Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: a review. *Dysphagia*. 2010;25(4):323–333. <https://doi.org/10.1007/s00455-010-9301-5>.
- Mu L., Sanders I. Sensory nerve supply of the human oro- and laryngopharynx: a preliminary study. *Anat Rec*. 2000;258(4):406–420. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(20000401\)258:4<406::AID-AR9>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(20000401)258:4<406::AID-AR9>3.0.CO;2-5).
- Dicipinigitis P.V., Bhat R., Rhoton W.A., Tibb A.S., Negassa A. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. *Respir Med*. 2011;105(4):615–618. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.002>.
- Mazzone S.B. An overview of the sensory receptors regulating cough. *Cough*. 2005;1:2. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-1-2>.
- Dicipinigitis P.V. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):116–124. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x>.
- Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S., McGarvey L., Smith J.A., Canning B.J., Page C.P. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005116>.
- Speich B., Thomer A., Aghlmandi S., Ewald H., Zeller A., Hemkens L.G. Treatments for subacute cough in primary care: systematic review and meta-analyses of randomised clinical trials. *Br J Gen Pract*. 2018;68(675):e694–e702. <https://doi.org/10.3399/bjgp18X698885>.
- Yoder K.E., Shaffer M.L., La Tournous S.J., Paul I.M. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2006;45(7):633–640. <https://doi.org/10.1177/0009922806291014>.
- Anderson-James S., Marchant J.M., Acworth J.P., Turner C., Chang A.B. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(2):CD008888. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008888.pub2>.
- Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD001831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>.
- Yamawaki I., Geppetti P., Bertrand C., Huber O., Daffonchio L., Omini C., Nadel J.A. Levodropropizine reduces capsaicin- and substance P-induced plasma extravasation in the rat trachea. *Eur J Pharmacol*. 1993;243(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90159-f](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90159-f).
- Daffonchio L., Hernandez A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Effectiveness of levodropropizine against cigarette smoke-induced airway hyperactivity: possible mechanism. *Eur J Pharmacol*. 1993;228(5-6):257–261. [https://doi.org/10.1016/0926-6917\(93\)90058-x](https://doi.org/10.1016/0926-6917(93)90058-x).
- Goldman R.D. Codeine for acute cough in children. *Can Fam Physician*. 2010;56(12):1293–1294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21156892>.
- Lavezzo A., Melillo G., Clavenna G., Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol*. 1992;5(2):143–147. [https://doi.org/10.1016/0952-0600\(92\)90033-d](https://doi.org/10.1016/0952-0600(92)90033-d).
- Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther*. 1997;10(2):89–96. <https://doi.org/10.1006/pupt.1997.0085>.

34. Zanasi A., Lanata L., Fontana G., Saibene F., Dicipinigitis P., De Blasio F. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med.* 2015;10(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40248-015-0014-3>.
35. Use of codeine- and dextromethorphan-containing cough remedies in children. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Pediatrics.* 1997;99(6):918–920. <https://doi.org/10.1542/peds.99.6.918>.
36. Fiocchi A., Zuccotti G.V., Vignati B., Pogliani L., Sala M., Riva E. Valutazione del trattamento con Levodropropizina nelle affezioni respiratorie del bambino. *Pediatr Med Chir.* 1989;11(5):519–522. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/VALUTAZIONE-DEL-TRATTAMENTO-CON-LEVODROPROPIZINA-Fiocchi-Zuccotti/6835b3f89fa1e91aff25eae69eaad31428aab81>.
37. Tamburrano D., Romandini S. Multicentric study on tolerability and efficacy of Levodropropizine, a new antitussive drug, in a wide pediatric study group. *Terapie Essenziali in Clinica.* 1989;4(89):3–7.
38. Munt P.L., Clavenna G., Algate D.R., Leach R.M. Antitussive effects of levodropropizine in the dog. *Arzneimittelforschung.* 1994;44(2):153–155. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8147948>.
39. De Blasio F., Dicipinigitis P.V., Rubin B.K., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough.* 2012;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1>.
40. De Blasio F., Lanata L., Dicipinigitis P.V., Saibene F., Balsamo R., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in the pediatric setting: a meta-analysis of published studies. *Trends Med.* 2013;13(1):9–14. Available at: <https://www.oatext.com/pdf/TiM-13-458.pdf>.

Информация об авторе:

Фесенко Оксана Вадимовна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ofessenko@mail.ru

Information about the author:

Oxana V. Fesenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of Pulmonology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ofessenko@mail.ru