

Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей

Н.Г. Колосова✉, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

В.Д. Денисова, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

Д.А. Сазанова, <https://orcid.org/0000-0003-4199-303X>, dash.sazanova@yandex.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Кашель является наиболее частым симптомом острых респираторных заболеваний у детей. Рациональные подходы к терапии кашля должны быть основаны на постановке диагноза, анализе особенностей кашля. В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. По продолжительности кашель может быть острым (до 4 недель), подострым, хроническим, рецидивирующим. При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: ритм, тембр, характер, интенсивность, время появления, продолжительность, длительность, положение тела в момент кашля, влияние кашля на состояние пациента, его сон; наличие обструкции дыхательных путей и пр. Все проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии. Данные характеристики кашля позволяют подобрать рациональную терапию. Уделено особое внимание терапии влажного кашля, основой которой является стимуляция мукоцилиарного клиренса, восстановление дренажной функции легких; улучшение элиминации мокроты, разжижение вязкого бронхиального секрета и выведение его из дыхательных путей; предотвращение мукостаза. В статье рассматриваются фармакокинетика амброксола и его механизм действия с точки зрения его показаний для безрецептурного отпуска, клинические данные о применении амброксола у детей. Основным механизмом действия амброксола включает стимуляцию синтеза сурфактанта – сложный механизм, который еще до конца не изучен, но который придает амброксолу эффективные мукокинетические и стимулирующие секрецию свойства, тем самым способствуя отхождению мокроты, облегчая отхаркивание и облегчая продуктивный кашель.

Ключевые слова: кашель, респираторные заболевания, дифференциальная диагностика, лечение, муколитики, амброксол

Для цитирования: Колосова НГ, Денисова ВД, Сазанова ДА. Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(17):42–48. <https://doi.org/10.21518/ms2023-285>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approach to selecting mucoactive medications to treat cough in children

Natalia G. Kolosova✉, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

Daria A. Sazanova, <https://orcid.org/0000-0003-4199-303X>, dash.sazanova@yandex.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cough is the most common symptom of acute respiratory infections in children. Rational approaches to the therapy of cough should be based on the diagnosis and analysis of cough features. In accordance with sputum quality and quantity, a dry (unproductive, minimally productive) and wet (productive) cough is distinguished. The cough can be acute (up to 4 weeks), subacute, chronic, recurrent in duration. Cough assessment should involve considering the following characteristics: rhythm, timbre, nature, intensity, time of onset, duration, frequency, body position while coughing, impact of cough on the patient's condition and sleep; presence of airway obstruction, etc. All presentations of cough can change during the development of the disease, which must be considered in the diagnosis and therapy. These characteristics of cough help the therapist select a rational therapy. Particular attention is paid to the therapy of wet cough, which is based on the stimulation of mucociliary clearance, restoration of the drainage function of the lungs; improvement of sputum elimination, thinning and removal of viscous bronchial secretion from the respiratory tract; prevention of mucostasis. The article discusses the pharmacokinetics and mechanism of action for Ambroxol in terms of its indications for OTC drug delivery, clinical data on the use of ambroxol in children. The primary mechanism of action for Ambroxol involves stimulation of surfactant synthesis, a complex mechanism that is not yet fully understood, but which provides Ambroxol with effective mucokinetic and secretion-stimulating properties, thus contributing to mucus clearance, which facilitates expectoration and productive cough.

Keywords: cough, respiratory diseases, differential diagnosis, treatment, mucolytics, Ambroxol

For citation: Kolosova NG, Denisova VD, Sazonova DA. Approach to selecting mucoactive medications to treat cough in children. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(17):42–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-285>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый кашель является распространенным симптомом, по поводу которого пациенты обращаются за медицинской помощью: на его долю приходится более 50% новых обращений пациентов в учреждения амбулаторной помощи [1]. Кашель – физиологическая защитная реакция (рефлекс), возникающая при нарушении мукоцилиарного клиренса и направлена на удаление и очистку дыхательных путей от посторонних веществ, микроорганизмов и механических препятствий, которые затрудняют процесс дыхания [2].

ХАРАКТЕРИСТИКИ КАШЛЯ

В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель. Продуктивность кашля зависит от характера заболевания и фазы воспалительного процесса. *Непродуктивный* (сухой) возникает в начале воспаления слизистых, когда еще нет мокроты. *Продуктивный* (влажный) кашель вызывается скоплением мокроты, прекращается с ее удалением и возобновляется при ее накоплении. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. Продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию. В их числе недостаточно выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, выраженная бронхиальная обструкция и т. д. В большинстве случаев сухой кашель через 3–4 дня от начала респираторного заболевания переходит в продуктивный. Это связано с увеличением бокаловидных клеток, продуцирующих слизистый секрет [3, 4].

По продолжительности кашель может быть острым (до 4 нед.), подострым, хроническим, рецидивирующим [4]. Хронический кашель определяется как ежедневный

кашель, продолжающийся более 8 нед. [5]. Продолжительность кашля в определенной мере позволяет предполагать его причины (*рис. 1*).

Респираторные заболевания, в т.ч. острый бронхит, часто приводят к острому кашлю; однако различие причин часто затруднено (*рис. 2*). Чаще всего кашель рассматривается как симптом со стороны дыхательных путей, но может быть проявлением патологии других органов [2]. При оценке кашля необходимо обращать внимание на следующие характеристики: ритм, тембр, характер, интенсивность, время появления, продолжительность, длительность, положение тела в момент кашля. Все проявления кашля могут меняться на протяжении развития болезни, что необходимо учитывать при диагностике и терапии.

Несмотря на то что острый кашель считается самоизлечивающимся заболеванием, он представляет собой тяжелое бремя симптомов, особенно у детей, у которых симптомы длятся в среднем 25 дней [8, 9]. Сохранение кашля связано с гиперреактивностью бронхов после перенесенной респираторной инфекции. Повреждение слизистой оболочки патогенными микроорганизмами приводит к оголению мерцательного эпителия и обнажению ирритантных рецепторов, что приводит к нейрорегуляторным нарушениям и длительному кашлю [10].

ТЕРАПИЯ

Рациональная терапия кашля основывается:

- на постановке диагноза заболевания,
- анализе особенностей кашля (отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и пр.),
- интенсивность кашлевого акта, его длительность; влияние кашля на состояние больного, его сон,
- наличие обструкции дыхательных путей и пр. [6].

Целью терапии влажного кашля является стимуляция мукоцилиарного клиренса, восстановление дренажной функции легких; улучшение элиминации мокроты,

● **Рисунок 1.** Наиболее частые причины острого, подострого и хронического кашля у детей [2, 6]

● **Figure 1.** The most common causes of acute, subacute and chronic cough in children [2, 6]

Острый (<4 нед.)

- Инфекции
- ОРЗ
- Риносинусит
- Острый бронхит (простой, обструктивный)
- Пневмония
- Воздействие триггеров (пыль, пыльца и др.)
- Аспирация

Подострый (4–8 нед.)

- Постинфекционный кашель
- Коклюш
- Другие причины
- Синдром постназального затекания
- Воздействие триггеров / аллергенов (АР / бронхиальная астма)
- Хронический бронхит и др.
- Аспирация
- Дебют хронических заболеваний
- Психогенный кашель

Хронический (>8 нед.)

- Заболевания дыхательной системы (бронхиальная астма, пороки развития, муковисцидоз, туберкулез и др.)
- Внелегочные заболевания (ГЭРБ, заболевания сердечно-сосудистой системы, курение)

● **Рисунок 2.** Алгоритм диагностики при остром кашле (<4 нед.) у детей [7]
 ● **Figure 2.** Algorithm for diagnosis in acute cough (< 4 weeks) in children [7]



● **Таблица.** Мукоактивные средства в педиатрической практике: обновленная систематизация
 ● **Table.** Mucoactive medications in paediatric practice: updated systematization

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие средства (экспекторанты)
Разжижение вязкого секрета	Изменение состава продуцируемого секрета	Стимуляция активности мерцательного эпителия	Рефлекторная стимуляция секреции и перестальтики
Классические (N-ацетилцистеин, эрдостеин) Пептидные (дорназа альфа, др. ферменты)	Карбоцистеин и лизиновая соль карбоцистеина	Амброксол	Секретомоторные средства Гипертонические растворы Гвайфенезин Фитопрепараты
		Комбинированные препараты (Гвайфенезин + Сальбутамол + Бромгексин) Релиз-активные противокашлевые Комбинированные противокашлевые гомеопатические препараты	
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием: • ГКС • Бронхолики • Сурфактант • Макролиды			

разжижение вязкого бронхиального секрета и выведение его из дыхательных путей; предотвращение мукостаза.

Безрецептурные лекарства от кашля являются препаратами первой линии для лечения острого кашля и часто назначаются пациентами или лицами, осуществляющими уход за ними, самостоятельно [11]. Эти лекарства различаются по механизму действия в зависимости от их активных ингредиентов и включают противокашлевые средства, антигистаминные средства (с противоотечными средствами или без них) и мукоактивные средства [12].

Современные целевые точки муколитической терапии:

- мукорегуляторная активность;
- антиоксидантная активность;
- противовоспалительная активность;
- антибактериальная активность.

Мукоактивные агенты изменяют вязкость слизи и способствуют мукоцилиарному клиренсу и могут быть разделены на группы в соответствии с их механизмами действия, включая отхаркивающие средства, мукорегуляторы, муколитики и мукокинетики (табл.) [13].

РОЛЬ АМБРОКСОЛА В ТЕРАПИИ КАШЛЯ

Амброксол считается мукоактивным средством и широко применяется для лечения острых и хронических респираторных заболеваний с 1978 г.¹ Как и его исходное соединение бромгексин [14], амброксол оказывает как мукокинетическое, так и мукоцилиарное действие, как показано в клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с респираторными заболеваниями. Кроме того, структурные различия с бромгексином, такие как наличие гидроксильной группы в циклогексильном кольце и делеция метильной группы, придали амброксолу дополнительные фармакологические свойства, включая стимуляцию продукции сурфактанта, противовоспалительное действие, антиоксидантное действие и местноанестезирующие эффекты [15].

Фармакокинетика амброксола недавно была подробно рассмотрена D. Cazan et al. [16]. Амброксол имеет биодоступность 79% при пероральном введении, метаболизируется в печени с участием цитохрома P450 3A4 и имеет конечный период полувыведения примерно 10 часов с общим клиренсом 660 мл/мин. При распределении из крови в ткани наибольшая концентрация амброксола обнаруживается в легких; в ткани легких человека амброксол обнаружен в концентрациях, в 15–20 раз превышающих таковые в крови. Кроме того, возраст и пол не влияют на фармакокинетику амброксола в клинически значимой степени, поэтому коррекция дозы не показана².

Основной механизм действия амброксола включает стимуляцию синтеза сурфактанта, сложный механизм, который еще до конца не изучен³, но который придает амброксолу эффективные мукокинетические и стимулирующие секрецию свойства, тем самым способствуя отхождению мокроты, облегчая отхаркивание и облегчая продуктивный кашель. В дополнение к мукокинетическим и стимулирующим секрецию свойствам амброксол также обладает многочисленными широко распространенными фармакодинамическими свойствами [15]. Амброксол накапливается в пластинчатых тельцах, секреторных лизосомах пневмоцитов II типа, хранящих сурфактант, где он влияет на водородный и кальциевый гомеостаз, вызывая изменения в наноструктурной сборке слоев поверхностно активных веществ [17]. Это приводит к синтезу и высвобождению сурфактанта пневмоцитами II типа. Сурфактант играет важную роль в дыхательных путях – снижает поверхностное натяжение в альвеолах, предотвращая их коллапс. Это особенно актуально для применения амброксола у детей раннего возраста с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Также известно, что сурфактант снижает вязкость слизи за счет деполимеризации кислых полисахаридных волокон в бронхиальном секрете и стимуляции продукции нейтральных полисахаридов железистыми

клетками⁴. В дополнение к этим действиям сурфактант помогает избавиться от кашля, разделяя зольный и гелевый слои слизи дыхательных путей и уменьшая прилипание слизи к эпителию дыхательных путей [18, 19]. В моделях на животных также сообщалось, что амброксол увеличивает мукоцилиарный клиренс за счет увеличения частоты биения ресничек цилиарного эпителия⁵ [18].

В дополнение к своим секретолитическим и мукокинетическим эффектам амброксол проявляет антиоксидантные свойства за счет прямого захвата и защиты от активных форм кислорода, противовоспалительные свойства за счет ингибирования секреции лейкоцитами провоспалительных медиаторов и местные анестезирующие свойства за счет ингибирования нейрональных натриевых каналов, производя возможно и противокашлевой эффект [20]. Кроме того, из-за повышенного количества веществ, подавляющих репликацию вируса и влияющих на структуры бактериальной биопленки, включая иммуноглобулины А и G, амброксол также обладает защитным действием против вирусных и бактериальных инфекций дыхательных путей [18]. Также считается, что амброксол действует синергетически с антибиотиками, увеличивая концентрацию антибиотиков в легких при совместном введении [21].

Кроме того, в недавнем исследовании O. Basabe-Burgos et al. подтверждено, что синергетические отношения являются результатом стимуляции сурфактантом. Показано, что полимиксин Е, вводимый вместе с альфа-порактантом (сурфактантом животного происхождения), снижал бактериальную нагрузку в легких больше, чем один только полимиксин Е. Это может быть результатом более эффективного распространения полимиксина Е, опосредованного сурфактантом, поскольку легочный сурфактант быстро распространяется по эпителию дыхательных путей [22]. Таким образом, аналогичный механизм возможен для амброксола, учитывая, что он усиливает выработку сурфактанта.

В недавнем обзоре, оценивающем клинические исследования эффективности и безопасности амброксола у детей при острых и хронических респираторных заболеваниях [19], обобщены данные о хороших клинических результатах применения амброксола в качестве секретолитического средства. Причем эффективность и безопасность амброксола оказались одинаковыми во всех возрастных группах. Амброксол показал себя хорошо переносимым во всех представленных исследованиях, поэтому эффективность и безопасность амброксола у детей аналогичны таковым у взрослых [13]. В сравнительных исследованиях, включенных в этот обзор, продемонстрировано, что эффективность амброксола как минимум не уступает эффективности N-ацетилцистеина и других мукоактивных препаратов. Показано, что амброксол более эффективен в облегчении симптомов и признаков острых и хронических респираторных

¹ European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.

² Sanofi-Aventis. Ambroxol – Summary of Product Characteristics 2019. Available at: <https://www.mucosolvan.de>.

³ Ibid.

⁴ European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.

⁵ Sanofi-Aventis. Ambroxol – Summary of Product Characteristics 2019. Available at: <https://www.mucosolvan.de>.

заболеваний и имеет более быстрое начало действия, а также может действовать синергетически с антибиотиками, что приводит к более быстрому облегчению симптомов по сравнению с лечением только антибиотиками. Недавние данные об активности амброксола в отношении бактериальных биопленок позволяют предположить, что амброксол может быть новым терапевтическим вариантом для предотвращения основных инфекций дыхательных путей, зависящих от биопленки, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония, кистозный фиброз и хроническая обструктивная болезнь легких, которые в настоящее время трудно поддаются лечению из-за антибиотикорезистентности. Амброксол нарушает структурную целостность бактериальных биопленок, что было измерено с помощью сканирующей электронной микроскопии, которая показала, что биопленка *Pseudomonas aeruginosa* (продуцируемая *in vitro*) была тоньше и фрагментирована после 7 дней воздействия амброксола по сравнению с таковой, сформированной в контрольных условиях [23].

Перечисленные данные дают представление о положительной эффективности и безопасности амброксола в качестве безрецептурного препарата у разнородной популяции в условиях реальной практики. В обзоре P. Kardos et al. амброксол быстро улучшал симптомы, связанные с бронхитом. В этом исследовании сообщалось об очень небольшом количестве НЯ, и почти все пациенты (97%) оценили общую переносимость амброксола как хорошую или очень хорошую [24]. Очень похожие результаты были получены в другом исследовании, что подтверждает роль амброксола в качестве безопасной и эффективной безрецептурной мукоактивной терапии [2].

Комитетом по оценке рисков фармаконадзора (PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам в 2014 г. было сообщено, что амброксол связан с небольшим риском реакций гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и тяжелые кожные побочные реакции. В связи с чем комитет пришел к выводу, что при условии обновления информации о препарате с учетом небольшого риска реакций гиперчувствительности общий профиль пользы/риска амброксола остается благоприятным во всех возрастных группах и по всем показаниям⁶.

Во всех исследованиях, включенных в систематический обзор A. Kantar et al. [18], сообщалось о хорошей переносимости амброксола, и в большинстве исследований не сообщалось о побочных эффектах, связанных с амброксолом. Известные побочные эффекты, связанные с лечением амброксолом, такие как желудочно-кишечные расстройства и кожная сыпь, возникали редко и представляли собой единичные случаи. Кроме того, в исследованиях, в которых проводились лабораторные анализы, не наблюдалось побочных изменений после лечения амброксолом, что свидетельствует об отсутствии клинически значимых побочных эффектов [18].

Также не сообщалось о побочных эффектах на плод или новорожденных после лечения амброксолом [24]. Лечение высокими дозами амброксола не вызывало никаких НЯ у детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет с ОРДС [25]. Эти результаты еще раз подчеркивают благоприятный профиль безопасности амброксола (независимо от показаний) даже в раннем детстве.

Амброксол доступен в различных формах, включая пастилки, сироп, таблетки, пероральные формы с медленным высвобождением и растворы для небулайзера. Для лечения детей с острыми и хроническими респираторными заболеваниями, связанными с аномальной секрецией слизи и нарушением транспорта слизи, амброксол доступен без рецепта в виде сиропа. Другие разрешенные показания к применению амброксола включают профилактику и лечение послеоперационных бронхолегочных осложнений, а также профилактику и лечение РДС младенцев. В исследовании Z.Q. Zhang et al. сообщили, что в случаях неизбежных преждевременных родов антенатальный амброксол рекомендуется вместо кортикостероидов для предотвращения неонатального РДС [26], демонстрируя, как амброксол безопасно и эффективно используется для лечения младенцев.

Широкий выбор лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки лекарственного вещества (оральный, ингаляционный), позволяет применять амброксол в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей: сироп 15 мг / 5 мл – детская форма выпуска (детям с 0 лет), сироп 30 мг / 5 мл – детям от 6 лет и взрослым, таблетки 30 мг, раствор для приема внутрь и ингаляций 7,5 мг/мл – детям с 0 лет, пастилки (15 мг в одной пастилке) – детям с 6 лет⁷.

Амброксол в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства. Для проведения ингаляции препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. При ингаляционном введении терапевтический эффект препарата развивается через 30 мин. и сохраняется в течение 6–12 ч. Максимальный эффект отмечается на 2–3-и сут. приема препарата. У детей до 6 лет используют 2 мл раствора на ингаляцию, старше 6 лет – 2–3 мл, ингаляции повторяют 1–2 раза в сут.⁸ При проведении ингаляции ребенок должен дышать спокойно и размеренно, не делая очень глубоких или резких вдохов, которые могут спровоцировать приступы кашля. Пациентам с бронхообструктивным синдромом возможно сочетанное применение амброксола и бронхолитиков ингаляционно. Соблюдение питьевого режима важно при лечении муколитическими препаратами, в том числе и амброксолом – следует рекомендовать дополнительный прием жидкости для более эффективного разжижения мокроты. Не следует использовать препарат в вечерние часы,

⁶ European Medicine Agencies. Revised assessment report: Ambroxol and bromhexine containing medicinal products 2015. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.

⁷ Инструкция по применению препарата Лазолван. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/lasolvan_2540.

⁸ Там же.

● **Рисунок 3.** Алгоритм выбора лекарственных средств при заболеваниях, сопровождающихся кашлем
 ● **Figure 3.** Algorithm for selecting medications in cough diseases



иначе муколитический эффект и дренажная активность наступят у ребенка во время сна, что может усилить кашель и нарушить сон ребенка. Противопоказано совместное применение муколитиков с лекарственными средствами, угнетающими кашлевой рефлекс: это может привести к застою в легких большого количества мокроты (феномен «заболачивания легких»). Особенно внимательно надо использовать препараты этого класса у детей 1-го года жизни, имеющих несовершенный кашлевой рефлекс и склонных к быстрому ухудшению мукоцилиарного клиренса [2, 6, 13].

ВЫВОДЫ

Доказательства, собранные в ходе представленных здесь исследований, подтверждают мнение о том, что амброксол эффективен и хорошо переносится в качестве безрецептурной секретолитической терапии у детей

с острыми и хроническими респираторными заболеваниями. В связи с постоянным мониторингом безопасности амброксола у детей имеется значительный объем документации, подтверждающей благоприятное соотношение пользы и риска амброксола у взрослых и детей всех возрастов, начиная с новорожденных, с острыми и хроническими респираторными заболеваниями.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что при воспалительных заболеваниях респираторного тракта, когда изменяются реологические свойства секрета и снижается мукоцилиарный транспорт, кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. В этих условиях алгоритм применения лекарственной терапии кашля должен учитывать его характер (рис. 3).



Поступила / Received 13.02.2023
 Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2023
 Принята в печать / Accepted 05.08.2023

Список литературы / References

- 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>.
- Зайцев АА, Оковитый СВ, Мирошниченко НА, Крюков ЕВ. *Кашель*. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко; 2021. 84 с. Режим доступа: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=l5khhz6irs73862917>.
- Begic E, Begic Z, Dobraca A, Hasanbegovic E. Productive Cough in Children and Adolescents – View from Primary Health Care System. *Med Arch.* 2017;71(1):66–68. <https://doi.org/10.5455/medarch.2017.71.66-68>.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, Rubin BK, Grant CC, Weir K, Irwin RS. Management of Children With Chronic Wet Cough and Protracted Bacterial Bronchitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2017;151(4):884–890. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.025>.
- Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB et al. A multicentre study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *Chest.* 2012;142(4):943–950. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2725>.
- Зайцев АА, Оковитый СВ. Кашель: дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):85–91. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>. Zaytsev AA, Okovityi SV. Cough: Differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2014;86(12):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861285-91>.
- Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax.* 2008;63:iii1–iii15. Available at: https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/Suppl_3/iii1.full.pdf.
- Генне НА. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. обновленное и доп. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Режим доступа: <https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf>.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Henegan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ.* 2013;347:f7027. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7027>.
- Murgia V, Ciprandi G, Votto M, De Filippo M, Tosca MA, Marseglia GL. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(3):173–184. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71>.
- Cheng J, Mackie A, Chang AB, Grimwood K, Scott M, King A et al. Medication and healthcare use, parent knowledge and cough in children: A cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(7):2345–2354. <https://doi.org/10.1002/ppul.25424>.
- Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD001831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>.

13. Геппе НА, Малахов АВ, Зайцева ОВ, Дегтярева МВ, Ильенкова НА, Калюжин ОВ и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike/.
- Geppe NA, Malakhov AB, Zaytseva OV, Degtyareva MV, Ilyenkova NA, Kalyuzhin OV 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://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike/.
14. Zanasi A, Mazzolini M, Kantar A. A reappraisal of the mucoactive activity and clinical efficacy of bromhexine. *Multidiscip Respir Med*. 2017;(12):7. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0088-1>.
15. Gupta PR. Ambroxol – Resurgence of an old molecule as an anti-inflammatory agent in chronic obstructive airway diseases. *Lung India*. 2010;27(2):46–48. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.63603>.
16. Cazan D, Klimek L, Sperl A, Plomer M, Kolsch S. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1211–1224. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1533954>.
17. Fois G, Hobi N, Felder E, Ziegler A, Miklavc P, Walther P et al. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca(2+)(+) release from acidic Ca(2+)(+) stores. *Cell Calcium*. 2015;58(6):628–637. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2015.10.002>.
18. 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>.
19. Геппе НА, Шахназарова МД, Шаталова СИ, Фарбер ИМ, Суховьева ОГ, Миткина МИ. Многообразие эффектов амброксола в терапии острых респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2022;(1):79–84. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.79-84>.
- Geppe NA, Shakhnazarova MD, Shatalina SI, Farber IM, Sukhovyeva OG, Mitkina MI. The variety of effects of ambroxol in the treatment of acute respiratory infections in children. *Pharmateka*. 2022;(1):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.1.79-84>.
20. Muroi Y, Udem BJ. Targeting voltage gated sodium channels Nav1.7, Na V1.8, and Na V1.9 for treatment of pathological cough. *Lung*. 2014;192(1):15–20. <https://doi.org/10.1007/s00408-013-9533-x>.
21. Deretic V, Timmins GS. Enhancement of lung levels of antibiotics by ambroxol and bromhexine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(3):213–218. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1578748>.
22. Basabe-Burgos O, Zebialowicz J, Sticheno G, Curstedt T, Bergman P, Johansson J, Rising A. Natural derived surfactant preparation as a carrier of polymyxin E for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in a near-term rabbit model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019;32(2):110–118. <https://doi.org/10.1089/jamp.2018.1468>.
23. 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>.
24. Kardos P, Beeh KM, Sent U, Mueck T, Grater H, Michel MC. Characterization of differential patient profiles and therapeutic responses of pharmacy customers for four ambroxol formulations. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):40. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0229-y>.
25. Baranwal AK, Murthy AS, Singhi SC. High-dose oral ambroxol for early treatment of pulmonary acute respiratory distress syndrome: an exploratory, randomized, controlled pilot trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):339–350. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv033>.
26. Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM, Lu H. Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Perinatol*. 2013;30(7):529–536. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329684>.

Информация об авторах:

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kolosovan@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; veronikad_91@list.ru

Сазанова Дарья Александровна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dash.sazanova@yandex.ru

Information about the authors:

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health,

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmanologist, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood,

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; veronikad_91@list.ru

Daria A. Sazanova, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991,

Russia; dash.sazanova@yandex.ru