

## Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы

С.Ю. Чикина, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)

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

### Резюме

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный проблемам ведения больных с острым кашлем. Представлены классификация кашля, основные причины острого и подострого кашля, современный взгляд на этиологию и патогенез хронического кашля. Кашель – важный защитный механизм, однако при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы кашель существенно снижает качество жизни и вызывает многочисленные осложнения. Наиболее распространенной причиной острого и подострого кашля являются респираторные вирусы. В настоящее время хронический кашель объясняется теорией кашлевой гиперчувствительности, согласно которой хронический рефрактерный кашель представляет собой результат повышенной чувствительности кашлевых рецепторов. До установления причины хронического кашля, а также при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическая терапия с применением супрессантов кашля, которые устраняют повышенную активность кашлевого рефлекса до нормального уровня независимо от этиологии кашля, хотя и не влияют на патофизиологические механизмы кашля, либо с использованием комбинированных препаратов с супрессивным и отхаркивающим эффектом. Периферические супрессанты снижают активность периферических кашлевых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей за счет смягчения, увлажнения и обволакивания. К центральному супрессанту кашля относится бутамират. Центральные ненаркотические супрессанты кашля в разнообразных комбинациях с муко- и бронхолитиками и антигистаминными препаратами входят в состав многих противокашлевых средств. Бутамират обладает неспецифическим антихолинергическим и, следовательно, бронходилатирующим эффектом. В статье представлен обзор клинических исследований эффективности бутамирата.

**Ключевые слова:** острый кашель, супрессанты кашля, центральные супрессанты, периферические супрессанты, бутамират

**Для цитирования:** Чикина С.Ю. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2022;16(18):90–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches

Svetlana Yu. Chikina, <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>, [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)

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

### Abstract

This article is a literature review on the management of patients with acute cough. The classification of cough, the main causes of acute and subacute cough, the current view on the etiology and pathogenesis of chronic cough are presented. Cough is an important protective mechanism, but in acute and chronic diseases of the bronchopulmonary system cough significantly reduces the quality of life and causes numerous complications. The most common cause of acute and subacute cough is respiratory viruses. Chronic cough is currently explained by the theory of cough hypersensitivity, according to which chronic refractory cough is the result of hypersensitivity of the cough receptors. Before the cause of chronic cough is identified, and when treating patients with acute and subacute cough, symptomatic therapy with cough suppressants that eliminate increased cough reflex activity to normal levels regardless of cough etiology, although not affecting the pathophysiological mechanisms of cough, or with combined drugs with suppressant and expectorant effects, is often required. Peripheral suppressants reduce the activity of peripheral cough receptors of the upper airway mucosa by softening, moistening and enveloping. Central cough suppressants include butamirate. Central non-narcotic cough suppressants in various combinations with muco- and bronchodilators and antihistamines form part of many anti-cough medicines. Butamirate has a non-specific anticholinergic and therefore bronchodilator effect. This article presents a review of clinical studies on the efficacy of butamirate.

**Keywords:** acute cough, cough suppressants, central suppressants, peripheral suppressants, butamirate

**For citation:** Chikina S.Yu. Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(18):90–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Кашель – важный защитный механизм, однако при острых и хронических заболеваниях бронхолегочной системы кашель существенно снижает качество жизни и вызывает многочисленные осложнения, к которым относятся повышение артериального давления, головные боли, нарушения сна, гастроэзофагеальный рефлюкс, беттолепсия, различные психоэмоциональные нарушения, широкий круг социальных проблем [1]. В последние годы при пандемии коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, кашель также является одним из симптомов COVID-19. Появляясь в острую фазу заболевания, кашель нередко сохраняется и в постковидном периоде в течение нескольких недель и даже месяцев, нарушая сон и дневную активность [2]. Кроме того, кашель способствует распространению респираторных вирусов, что в настоящее время приобрело особую актуальность [2].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЯ

По длительности существования кашель подразделяется на острый (не более 3 нед.), подострый (от 3 до 8 нед.) и хронический (более 8 нед.) [3]. Наиболее распространенной причиной острого и подострого кашля являются респираторные вирусы (риновирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус) [3].

Понятие хронического кашля менялось в разные годы, включая в себя сначала кашель при любых хронических бронхолегочных заболеваниях, затем кашель при нетипичном течении бронхиальной астмы, гастроэзофагеальном рефлюксе, заболеваниях носа и околоносовых пазух. Позже термин «хронический кашель» стал использоваться только для обозначения идиопатического (рефрактерного) кашля [4]. В 2014 г. была опубликована теория кашлевой гиперчувствительности, объясняющая хронический рефрактерный кашель как результат повышенной чувствительности кашлевых рецепторов [5]. Кашлевой рефлекс является результатом сложного взаимодействия между центральной и периферической нервными системами. В реализации кашлевого рефлекса участвуют сенсорные нервные окончания *n. vagus*, расположенные в эпителии дыхательных путей и субэпителиальном слое, которые активируются различными раздражителями, включая температуру и влажность воздуха, химические вещества, употребление острой, кислой, сладкой, соленой пищи, газированных напитков. Механизм активации также включает ионные каналы, расположенные в эпителии дыхательных путей. В результате формируется потенциал действия, который проводится по афферентным нервным путям в ядро солитарного тракта в продолговатом мозге. В бронхолегочной системе существует несколько типов афферентных вагусных волокон:

- Аδ-кашлевые рецепторы, которые вызывают ощущение механического раздражения и реагируют на быстрое

изменение pH в ткани, их функция, предположительно, заключается в защите дыхательных путей от аспирации;

- C-волокна, которые реагируют на химическое раздражение и эндогенные воспалительные медиаторы; активация C-волокон в верхних отделах дыхательных путей инициирует кашлевой рефлекс, а в легочной ткани, наоборот, подавляет кашель и индуцирует апноэ;

- TRPV1 (ванилоидные рецепторные потенциалы 1-го типа), которые реагируют на высокую температуру, низкий pH и капсаицин и участвуют в акте кашля;

- TRPA1 (анкириновые рецепторные потенциалы 1-го типа), которые реагируют на холод и различные раздражители, включая табачный дым.

Кроме того, перечисленные рецепторы стимулируются воспалительными медиаторами [6] и некоторыми вирусами [5].

В формировании кашля также участвуют брадикинин, гистамин и опиоидные рецепторы. Брадикинин влияет на тонус и проницаемость сосудов, участвует в формировании болевых ощущений и кашля. У человека рецепторы к брадикинину расположены во многих органах и тканях, в частности, в артериолах, венах, капиллярах, бронхолах, фибробластах, полиморфноядерных лейкоцитах, лимфоцитах и сенсорных нервах. Брадикинин взаимодействует также с др. медиаторами и рецепторами, в частности, с простагландином E<sub>2</sub>, гистамином, тромбоксаном A<sub>2</sub>, лейкотриенами C<sub>4</sub> и D<sub>4</sub>, рецепторами TRPV1 и TRPA1, Аδ-рецепторами и C-волоконками [7]. Другой медиатор – гистамин – способен вызывать кашель при непосредственном раздражении C-волокон или опосредованно через бронхоконстрикцию, которая нередко сопровождается кашлем [7].

Опиоидные рецепторы, напротив, обладают способностью подавлять кашлевой рефлекс. Они широко распространены в головном и спинном мозге, в симпатических ганглиях, в кашлевом центре продолговатого мозга. На этом основано противокашлевое действие агонистов опиоидных рецепторов морфина и кодеина, которые, связываясь с опиоидными рецепторами, уменьшают возбудимость кашлевого центра [8].

Предполагается, что ведущая роль в формировании синдрома кашлевой гиперчувствительности принадлежит рецепторам семейства TRP. Пусковым механизмом гиперчувствительности кашлевого рефлекса чаще всего становится острая инфекция верхних дыхательных путей [9]. У большинства людей после элиминации инфекции кашлевой рефлекс возвращается в норму, но иногда кашель сохраняется и превращается в хронический. Причина хронизации кашля заключается в различном сочетании биологических, неврологических, генетических и иммунологических механизмов с факторами окружающей среды (температура воздуха, инфекция, поллютанты и т. д.). Возможно, у лиц с хроническим кашлем увеличивается количество рецепторов TRPV1 в подслизистом слое дыхательных путей [5].

Таким образом, борьба с кашлем остается крайне важной проблемой независимо от причины его возникновения. Существуют различные пути решения этой проблемы.

## ТЕРАПИЯ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО КАШЛЯ

Адекватное ведение больного с острым или подострым кашлем подразумевает последовательную оценку и лечение возможных причин кашля у конкретного пациента, при этом во многих случаях требуется параллельное использование различных диагностических тестов или эмпирическая терапия кашля для скорейшего облегчения состояния пациента. Наиболее важным моментом в этом процессе является исключение жизнеугрожающих причин кашля: пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии, тяжелого обострения бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сердечной недостаточности, опухоли легкого. Другими наиболее частыми причинами острого и подострого кашля могут быть острая респираторная инфекция верхних или нижних дыхательных путей, острое воздействие аллергена у сенсibilизированных пациентов или другие внешние триггеры (аэрополлютанты, дым, газ и т. д.) [10].

При остром кашле, возникшем на фоне острой инфекции верхних и нижних дыхательных путей, в большинстве случаев не требуется лекарственная терапия, т. к. кашель разрешается самостоятельно в течение нескольких дней. До настоящего времени отсутствуют данные об уменьшении тяжести и более быстром разрешении кашля на фоне приема различных противокашлевых препаратов, антибиотиков, ингаляционных бронхолитиков, ингаляционных и пероральных кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов [11]. При респираторных инфекциях, вызванных особыми возбудителями (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis* и т. д.), кашель может сохраняться дольше 3 нед. [3]. Однако даже при непродолжительном остром кашле его выраженность нередко требует принятия терапевтических мер, поскольку надсадный непродуктивный кашель может вызывать повышение артериального давления, головные боли, миалгию, приступы рвоты, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушения сна [1].

Иногда острый кашель на фоне острой респираторной инфекции является симптомом недиагностированного ранее хронического бронхолегочного заболевания, например, бронхиальной астмы, ХОБЛ, бронхоэктазов. В этой ситуации патогенетической терапией будут бронходилататоры и/или ингаляционные кортикостероиды. У других пациентов острая респираторная инфекция становится триггером подострого или хронического кашля как симптома внелегочных заболеваний: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронических заболеваний носа и околоносовых пазух с синдромом постназального затекания [9]. Но в любой из этих ситуаций требуется время для дополнительного обследования и выяснения причины кашля. До тех пор, пока этиология кашля не установлена, необходима симптоматическая терапия для облегчения состояния пациента.

При необходимости медикаментозной терапии следует помнить, что преобладающими возбудителями

острого и подострого кашля являются вирусы, поэтому при отсутствии признаков бактериальной инфекции назначение антибиотиков больным с острым и подострым кашлем не рекомендуется [3]. Антибактериальная терапия при остром либо подостром кашле может быть обоснованной при предполагаемой или подтвержденной пневмонии, инфекционном обострении ХОБЛ, у больных старше 75 лет с высокой лихорадкой, у больных с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом или с тяжелыми неврологическими нарушениями [12].

Для борьбы с надсадным избыточным кашлем можно использовать отхаркивающие препараты, муколитики либо супрессанты кашля [13]. Отхаркивающие препараты (экспекторанты) предназначены для увеличения объема бронхиального секрета, что облегчает его эвакуацию из дыхательных путей. Супрессанты должны уменьшать выраженность кашля, если кашель более интенсивный, чем это необходимо для клиренса бронхиального дерева [10].

Супрессанты кашля уменьшают повышенную активность кашлевого рефлекса до нормального уровня независимо от этиологии кашля, хотя и не влияют на патофизиологические механизмы кашля. Периферические супрессанты снижают активность периферических кашлевых рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей за счет смягчения, увлажнения и обволакивания. К ним относятся растительные экстракты и масла, ментол, гидрокарбонат натрия, которые используются как отдельно, так и в составе комбинированных противокашлевых препаратов безрецептурного отпуска [14].

К центральным супрессантам кашля относятся наркотические (морфин, кодеин) и ненаркотические препараты (глауцин, декстрометорфан, бутамират). Ненаркотические супрессанты кашля в разнообразных комбинациях с муко- и бронхолитиками и антигистаминными препаратами входят в состав многих противокашлевых средств безрецептурного отпуска [15].

К противокашлевым препаратам с центральным механизмом действия относится и бутамират, хотя ни химически, ни фармакологически он не имеет отношения к опиатам. Бутамират широко применяется в Европе как безрецептурный противокашлевой препарат. Он обладает неспецифическим антихолинергическим и, следовательно, бронходилатирующим эффектом. В 90-х гг. XX в. было опубликовано несколько рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах, в которых сравнивали кодеин с другими противокашлевыми препаратами, включая бутамират, однако ни одно исследование не было плацебо-контролируемым [16–18]. Так, J. Charpin и M.A. Weibel применяли бутамират у 60 больных в возрасте 18–60 лет с острым либо хроническим кашлем разной этиологии в течение 5 дней. Тяжесть и частота кашля оценивались пациентами самостоятельно. Бутамират достоверно уменьшил частоту и выраженность кашля через 5 дней лечения без серьезных побочных эффектов [18].

Влияние бутамирата на чувствительность кашлевого рефлекса в ингаляционном провокационном кашлевом тесте с капсаицином было продемонстрировано в плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании S. Faruqi et al., где в качестве контроля использовался декстрометорфан [19]. Участниками исследования были 34 здоровых добровольца. Чувствительность кашлевого рефлекса мониторировалась в кашлевом провокационном тесте с ингаляционным капсаицином в возрастающей концентрации в течение суток после приема препаратов. Бутамират назначался в виде сиропа в дозах от 22,5 до 90 мг. Уменьшение кашля было получено при дозе препарата в 45 мг, однако более высокие дозы не улучшили противокашлевой эффект. Авторы предполагают, что причина неоднозначного результата связана с лекарственной формой препарата [19]. Ранее в 1971 и 1982 гг. также были проведены исследования влияния разных доз бутамирата на кашлевой рефлекс в кашлевом ингаляционном тесте с раствором лимонной кислоты, при этом было достигнуто снижение кашлевого рефлекса на 1 ч после приема 15 мг бутамирата и на 3 ч после приема 30 мг бутамирата, однако препарат применялся в виде капсул. Авторы связывают такие различия в результатах с развитием диспептических симптомов при использовании высоких доз бутамирата в сиропе, что могло повысить чувствительность к капсаицину за счет гастроэзофагеального рефлюкса [19].

В России опубликованы результаты применения бутамирата у детей с непродуктивным кашлем на фоне инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей [20]. В открытом сравнительном рандомизированном проспективном исследовании 30 детей в возрасте 3–15 лет получали бутамират и 30 детей – другие препараты для лечения кашля. На 8-й день от начала лечения было достигнуто достоверное уменьшение выраженности дневного (отношение шансов (ОШ) 7,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–22,4;  $p < 0,001$ ) и ночного кашля (ОШ 18,5; ДИ 5,8–59,2;  $p < 0,001$ ).

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ КАШЛЯ

Надсадный непродуктивный кашель иногда связан с малым объемом вязкого бронхиального секрета, который нарушает функцию мукоцилиарного клиренса. Отсутствуют доказательства того, что супрессанты кашля могут полностью подавить кашлевой рефлекс, поэтому при необходимости их можно сочетать с препаратами, облегчающими отхождение мокроты [21]. Одним из примером подобных сочетаний является фиксированная комбинация бутамирата с отхаркивающим препаратом гвайфенезином. Гвайфенезин оказывает разноплановое влияние на мукоцилиарный клиренс, прежде всего, действуя как отхаркивающее средство, увеличивая объем бронхиального секрета и снижая его вязкость [22]. Помимо этого, гвайфенезин воздействует непосредственно на секреторные клетки бронхиального эпителия, подавляя избыточную про-

дукцию бронхиального секрета. В отдельных исследованиях была продемонстрирована способность гвайфенезина снижать чувствительность кашлевого рефлекса, хотя в последующих исследованиях эти свойства препарата не были подтверждены. Механизм действия гвайфенезина связан со стимуляцией афферентных волокон *n. vagus* в слизистой оболочке желудка и активации гастропульмонального рефлекса, благодаря чему увеличивается секреция жидкой составляющей бронхиального секрета. Таким образом, комбинация бутамирата и гвайфенезина позволяет уменьшить тяжесть непродуктивного кашля, увеличить гидратацию бронхиального эпителия и стимулировать отхождение мокроты [22].

## ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

Также для ослабления непродуктивного кашля у некоторых больных можно использовать ингаляции ипратропиума бромидом, а при его неэффективности – ингаляционные стероиды [3], хотя эффективность ипратропиума бромидом при остром постинфекционном кашле была показана всего в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с небольшой выборкой больных ( $n = 14$ ) с персистирующим кашлем после перенесенной острой инфекции верхних дыхательных путей [23]. Влияние ингаляционных стероидов на кашель у взрослых больных изучено в большей степени. В систематический обзор и метаанализ S.E. Lee et al. включено 9 рандомизированных двойных слепых исследований, 4 из них посвящены постинфекционному подострому кашлю, остальные – кашлю разной этиологии длительностью более 8 нед. [24]. Стандартизованная средняя разница между группами, получавшими ингаляционные стероиды или плацебо, составила 2,58 (95% ДИ [-3,03] – [-2,1]) для подострого постинфекционного кашля и -0,46 (95% ДИ [-0,72] – [-0,21]) для хронического кашля. Таким образом, ингаляционные кортикостероиды могут уменьшить выраженность кашля, сохраняющегося после перенесенной острой респираторной инфекции, в то время как их роль в лечении хронического кашля нуждается в уточнении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кашель представляет собой многофакторное явление, нередко требующее сложной длительной диагностики и персонализированного подхода к терапии. До установления причины хронического кашля, а также при лечении больных с острым и подострым кашлем часто требуется симптоматическое лечение, которое может заключаться в супрессии избыточного кашля либо в комбинации супрессантов кашля с отхаркивающими препаратами.



Поступила / Received 08.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2022  
Принята в печать / Accepted 28.08.2022

## Список литературы / References

- Raj A.A., Birring S.S. Clinical assessment of chronic cough severity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(4):334–337. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2006.10.002>.
- Song W.-J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):533–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9).
- Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129(1 Suppl.):138S–146S. [https://doi.org/10.1378/chest.129.1\\_suppl.138S](https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.138S).
- Чикина С.Ю. Синдром кашлевой гиперчувствительности. *Пульмонология.* 2015;25(2):224–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228>. Chikina S.Yu. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Pulmonologiya.* 2015;25(2):224–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-224-228>.
- Song W.-J., Chang Y.-S., Morice A.H. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):3–13. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.3>.
- Smit L.A.M., Kogevinas M., Anto J.M., Bouzigon E., González J.R., Le Moual N. et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir Res.* 2012;13(1):26. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-26>.
- Canning B.J. Afferent nerves regulating the cough reflex: mechanisms and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(1):15–25. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.012>.
- Kotzer C.J., Hay D.W., Dondio G., Giardina G., Petrillo P., Underwood D.C. The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(2):803–809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10640321>.
- Irwin R.S., French C.L., Chang A.B., Altman K.W., CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
- Dicpinigaitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J., Rogg G.I., Spector S.L., Winther B. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough.* 2009;5:11. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-5-11>.
- Smith M.P., Lown M., Singh S., Ireland B., Hill A.T., Linder J.A. et al. Acute Cough Due to Acute Bronchitis in Immunocompetent Adult Outpatients. CHEST Expert Panel Report. *Chest.* 2020;157(5):1256–1265. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.044>.
- Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(Suppl. 6):E1–59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
- Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care.* 2007;52(9):1176–1193. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716385>.
- Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А., Романова Л.К., Симонова О.И., Черняев А.Л., Чикина С.Ю. *Мукоактивная терапия.* М.: Атмосфера; 2006. 129 с. Amelina E.L., Анаев Е.Х., Krasovskiy S.A., Romanova L.K., Simonova O.I., Chernyaev A.L., Chikina S.Yu. *Mucoactive therapy.* Moscow: Atmosfera; 2006. 129 p. (In Russ.).
- Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Resp Res.* 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>.
- Lejeune J., Weibel M.A. Comparison of 2 antitussive agents in pediatrics (butamirate citrate in drinkable solution and zipeprol syrup). *Rev Med Suisse Romande.* 1990;110(2):181–185. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2315598>.
- Germouty J., Weibel M.A. Clinical comparison of butamirate citrate with a codeine-based antitussive agent. *Rev Med Suisse Romande.* 1990;110(11):983–986. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1980027>.
- Charpin J., Weibel M.A. Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration.* 1990;57(4):275–279. <https://doi.org/10.1159/000195855>.
- Faruqi S., Wright C., Thompson R., Morice A.H. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(6):1272–1280. <https://doi.org/10.1111/bcp.12458>.
- Евстифеева Г.Ю., Трусова О.Ю., Данилова Е.И., Суменко В.В. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. Клиническая эффективность лечения кашля в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2019;(2):194–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-194-198>.
- Евстифеева Г.Ю., Трусова О.Ю., Данилова Е.И., Суменко В.В. Clinical efficiency of treatment of cough in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(2):194–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-194-198>.
- 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>.
- Albrecht H.H., Dicpinigaitis P.V., Guenin E.P. Role of guaifenesin in the management of chronic bronchitis and upper respiratory tract infections. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:31. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0113-4>.
- Holmes P.W., Barter C.E., Pierce R.J. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med.* 1992;86(5):425–429. [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80010-7](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80010-7).
- Lee S.E., Lee J.H., Kim H.J., Lee B.J., Cho S.H., Price D. et al. Inhaled Corticosteroids and Placebo Treatment Effects in Adult Patients With Cough: A Systematic Review and Meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(6):856–870. <https://doi.org/10.4168/aa.2019.11.6.856>.

**Информация об авторе:**

Чикина Светлана Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры пульмонологии, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)

**Information about the author:**

Svetlana Yu. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Head of Pulmonology Department, Integrated LLC; Assistant Lecturer, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [clinic@integrated.ru](mailto:clinic@integrated.ru)