

Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение

Н.В. Орлова, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Кашель является одним из самых распространенных симптомов и присутствует при заболеваниях дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной и других систем. Кашель является рефлекторным актом, поэтому обусловлен стимуляцией кашлевых рецепторов вследствие патологических воздействий. В диагностике учитывают характер кашля, его продолжительность, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Наибольшего внимания требует диагностика хронического кашля и исключение его жизнеугрожающих причин. Симптомами тревоги являются кровохарканье, длительный резистентный кашель, длительный интоксикационный синдром, снижение веса и др. При диагностически неясных случаях в схему обследования обязательно включают компьютерную томографию грудной клетки, магниторезонансную томографию и бронхоскопию. Сухой мучительный интенсивный кашель может приводить к развитию осложнений: снижению качества жизни, кровоизлияниям, пневмотораксу и др., поэтому требует симптоматического лечения. Частой причиной непродуктивного кашля являются вирусные заболевания, коклюш, заболевания, приводящие к гиперактивности кашлевых рецепторов. Разнообразие кашля определяет дифференцированный подход к его терапии. Основные усилия должны быть направлены на лечение основного заболевания. В случае продуктивного кашля применяются мукоактивные препараты. Для купирования непродуктивного кашля применяют противокашлевые препараты центрального и периферического действия. В рекомендациях Европейского респираторного общества представлены результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности противокашлевых препаратов с морфиноподобным действием. В исследовании были выявлены побочные эффекты, ограничивающие их применение. Одним из наиболее эффективных и безопасных противокашлевых препаратов является неопиоидный препарат с центральным действием Синекод. Эффективность и безопасность препарата подтверждается проведенными клиническими исследованиями.

Ключевые слова: кашлевой рефлекс, гиперчувствительный хронический кашель, COVID-19, дифференциальный поиск, противокашлевые препараты центрального действия, мукоактивные препараты

Для цитирования: Орлова Н.В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;(17):124–131. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Chronic cough: differential diagnosis and treatment

Natalia V. Orlova, ORCID: 0000-0002-4293-3285, e-mail: vrach315@yandex.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms and is present in diseases of the respiratory, cardiovascular, digestive, endocrine and other systems. Cough is a reflex act, therefore it is caused by stimulation of cough receptors due to pathological influences. The diagnosis takes into account the nature of the cough, its duration, the results of laboratory and instrumental examination methods. The most attention is required to diagnose chronic cough and exclude life-threatening causes. Symptoms of anxiety are hemoptysis, prolonged resistant cough, prolonged intoxication syndrome, weight loss, etc. In diagnostically unclear cases, the examination schedule must include computed tomography of the chest, magnetic resonance imaging and bronchoscopy. A dry, painful intense cough can lead to the development of complications: a decrease in the quality of life, hemorrhages, pneumothorax, etc., therefore, requires symptomatic treatment. A common cause of unproductive cough is viral diseases, whooping cough, diseases leading to overactive cough receptors. The variety of coughs determines a differentiated approach to its therapy. The main efforts should be directed to the treatment of the underlying disease. In the case of a productive cough, mucoactive drugs are used. To stop unproductive cough, antitussive drugs of central and peripheral action are used. The recommendations of the European Respiratory Society present the results of clinical trials assessing the efficacy and safety of antitussive drugs with morphine-like action. The study identified side effects that limit their use. One of the most effective and safe drugs is a non-opioid drug with a central action Sinekod. The effectiveness and safety of the drug is confirmed by clinical studies.

Keywords: cough reflex, hypersensitive chronic cough, COVID 19, differential search, centrally acting antitussives, mucoactive drugs

For citation: Orlova N.V. Chronic cough: differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):124–131. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кашель – один из наиболее частых симптомов в терапевтической практике наряду с другими респираторными симптомами, болью и лихорадкой. В то же время кашель является не только симптомом, требующим его рассмотрения в диагностическом поиске заболеваний, но и причиной развития осложнений. Интенсивный кашель может стать причиной спонтанного пневмоторакса, кровохарканья, головной боли, рвоты, образования грыж, нарушений ритма сердца и других осложнений. Наиболее часто у пациентов отмечается снижение качества жизни вследствие нарушения сна, дистанцирования окружающих из-за страха инфицирования, тревоги пациентов о тяжести течения и прогнозе заболевания [1, 2].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАШЛЯ

Кашель является защитным рефлексом, направленным на предотвращение аспирации и очищение трахеи и бронхов от инородных тел. Кроме инородных частиц, кашлевой рефлекс могут стимулировать температурные и химические раздражители, бронхиальный секрет, биологически активные вещества. Кашель является неспецифическим симптомом, встречающимся не только при заболеваниях органов дыхания, но и при патологии других органов и систем. Это обусловлено в первую очередь локализацией кашлевых рецепторов, раздражение которых участвует в формировании кашля. За развитие кашля при заболеваниях дыхательной системы ответственны тусогенные зоны, локализующиеся в ротовой полости, носе и придаточных пазухах носа, глотке, гортани, трахее, бронхах, плевре. Кашлевые рецепторы в перикарде и средостении обуславливают кашель при заболеваниях сердца – аневризме аорты, пороках сердца, перикардите, ТЭЛА. Кашель при грыже пищевода отдела диафрагмы, ГЭРБ, постхолецистэктомическом синдроме, поддиафрагмальном абсцессе связан с раздражением кашлевых рецепторов в пищеводе, диафрагме, в верхней трети желудка [3].

Стимуляция кашлевых рецепторов различными раздражителями активирует рефлекторную дугу. Аfferентная часть дуги кашлевого рефлекса образована волокнами тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов. Кашлевой центр локализован в продолговатом мозге в области *nucleus tractus solitarius*. Эfferентная часть дуги кашлевого рефлекса образована возвратным гортанным нервом и спинальными двигательными нервами, иннервирующими диафрагму, торакальную и абдоминальную мускулатуру. Эfferекторами рефлекса являются дыхательные мышцы. Физиология формирования кашлевого рефлекса определяет возможность патологических состояний, таких как склеродермия, дерматомиозит, ОНМК, болезнь Паркинсона, уменьшать эффективность проведения импульсов по рефлекторной кашлевой дуге, что снижает эвакуаторную функцию кашля, повышает риск аспирации и инфицирования нижних отделов дыхательных путей [4].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК

Одними из наиболее важных характеристик в дифференциальной диагностике кашля являются его продолжительность и продуктивность. Кашель, сохраняющийся менее 3 нед., считается острым, продолжающийся от 3 до 8 нед. – подострым, а при длительности более 8 нед. – хроническим.

Основными причинами острого кашля являются инфекционные заболевания верхних и нижних отделов дыхательной системы: ОРВИ (50%), грипп (93%), ангины, синуситы, бронхиты, пневмонии и др. Наибольшее распространение ОРВИ имеет среди детей. Соотношение ОРВИ среди детей до 4 лет в сравнении со взрослыми составляет 4:1, при этом ведущим симптомом ОРВИ в детской практике является кашель. При затяжном течении ОРВИ, при длительной лихорадке, при появлении гнойной мокроты необходимо исключить развитие бактериальных осложнений, что требует срочного углубленного обследования с применением визуализирующих методов исследования и обязательным бактериологическим анализом мокроты [5, 6]. Причиной острого кашля может быть аспирация инородного тела, которая часто наблюдается у малолетних детей, но также может возникать у взрослых пациентов с деменцией, болезнью Паркинсона, после перенесенного ОНМК.

В 2020 г. респираторное заболевание COVID-19 приняло характер пандемии [7]. Наиболее опасные осложнения COVID-19 – вирусная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающиеся высоким риском летального исхода [8–10]. Для новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 характерны одышка, кашель, заложенность носа, возможны признаки интоксикации – температура, слабость, боль в мышцах, а также диспепсические симптомы и снижение чувствительности обонятельных и вкусовых рецепторов [11, 12]. Наиболее типичными симптомами являются одышка и кашель, которые наблюдаются, по разным данным, у 30–70% пациентов с COVID-19. Есть ли специфические отличия кашля при коронавирусной инфекции? Большинство врачей, участвовавших в лечении пациентов с инфекцией COVID-19, сходятся во мнении, что характеристики кашля идентичны кашлю при других вирусных инфекциях. Кашель преимущественно сухой, в первые дни заболевания слабовыраженный в виде покашливания, в дальнейшем, через 3–5 дней, он может приобретать характер изнуряющего, не прекращающегося в течение часа. Иногда больные жалуются, что приступы кашля повторяются неоднократно в течение суток, усиливаются в ночное время, интенсивный продолжительный приступ кашля может провоцировать развитие удушья и рвоты. В редких случаях у 5% больных коронавирусный кашель может сопровождаться кровохарканьем [13].

Предварительный диагноз «COVID-19» устанавливается на основании анамнеза, совокупности симптомов и подтверждается результатами лабораторного обследования. Течение COVID-19 отличается значительным разнообразием, у больных может быть только какой-то один из симптомов, например выраженная слабость, и отсутствовать респираторные симптомы, а могут присутствовать

одновременно несколько симптомов заболевания. В то же время у ряда больных отмечается легкое или бессимптомное течение коронавирусной инфекции, при котором симптоматика может быть минимальной или отсутствовать. Поэтому отсутствие кашля у пациента не может являться опровержением диагноза «COVID-19». Если кашель у больного COVID-19 длится более недели или приобретает влажный характер, необходимо исключить вероятность развития пневмонии [14]. При легкой форме COVID-19 пациенты наблюдаются и лечатся амбулаторно, соблюдая самоизоляцию. При развитии вирусной пневмонии и признаков дыхательной недостаточности больные госпитализируются в инфекционное отделение. При выраженных симптомах коронавирусной инфекции, наряду с этиотропной противовирусной терапией, пациенты получают симптоматическое лечение. Наиболее эффективным лечением при сухом кашле является назначение препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс. При продуктивном кашле показаны муколитические препараты, способствующие разжижению мокроты и выведению ее из бронхов. В борьбе с пандемией COVID-19 основным направлением, снижающим распространение и летальность от коронавирусной инфекции, является соблюдение противоэпидемиологических мероприятий. Поскольку вирус передается воздушно-капельным и контактным путем, защита от COVID-19 включает изоляцию заболевших, ношение одноразовых медицинских масок, соблюдение гигиенических правил [15–18]. Наиболее массивное выделение вирусов от больного человека в окружающую среду происходит во время кашля и чихания. Поэтому санитарно-гигиенические мероприятия при COVID 19 включают рекомендации заболевшим людям: «при кашле прикрывать рот и нос одноразовыми салфетками, которые после использования необходимо выбрасывать. В случае отсутствия салфеток или платка рекомендовано прикрыть во время кашля рот ладонями или локтевым сгибом» [15].

Хронический кашель составляет 10% причин обращения больных с респираторными заболеваниями за меди-

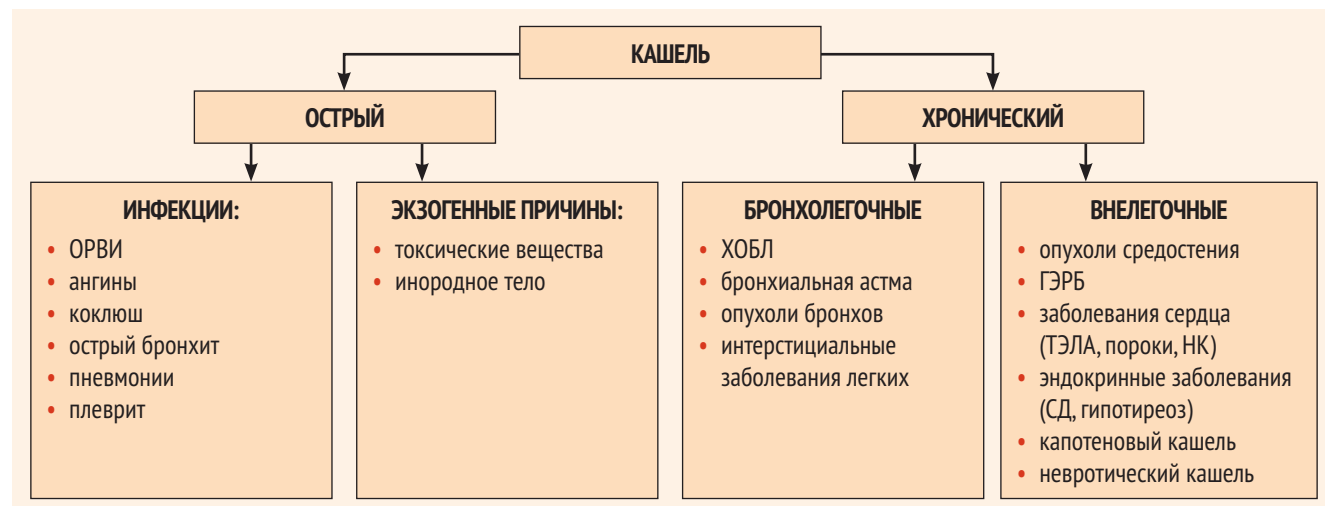
цинской помощью и обусловлен такими заболеваниями бронхолегочной системы, как бронхиальная астма, ХОБЛ, туберкулез и др. [19]. В число трех наиболее частых причин хронического кашля входит ГЭРБ, бронхиальная астма и синдром постназального затека [20, 21]. Особенностью кашля при ГЭРБ является его связь с приемом пищи, отсутствие кашля в ночное время. Окончательный диагноз требует проведения ЭФГДС, суточной рН-метрии, многоканальной внутрипросветной импедансометрии пищевода [22]. К хроническому кашлю также может приводить чрезмерная сухость или отечность слизистых при системных и эндокринных заболеваниях (рис. 1).

Хронический кашель может быть следствием ятрогенных причин, таких как последствия ларингоскопии и бронхоскопии, кислородотерапии, действия лекарственных препаратов. Развитие кашля в качестве побочного действия ИАПФ встречается у 15% пациентов. При наличии у пациента необъяснимого хронического кашля с рефрактерным течением и параллельным приемом ИАПФ по поводу сопутствующих заболеваний рекомендуется отмена препаратов и/или замена их на блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Купирование капотенового кашля достигается через несколько недель после их отмены.

Нейрорегуляция, находящаяся в основе кашлевого рефлекса, обуславливает развитие кашля при нарушениях нервной системы. Выделяют хронический психогенный кашель, который имеет свои особые характеристики – это сухой, резкий кашель, с металлическим оттенком, часто его описывают как «лающий» или «гогочущий». Психогенный кашель часто развивается на фоне стрессорного воздействия, отсутствует в ночной период и, как правило, бывает «публичным». Кашель у больного могут сопровождать другие функциональные заболевания: синдром раздраженного кишечника, кардиалгии, невралгии и др.

В рекомендациях ERS по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей большой раздел посвящен ведению пациентов с гиперчувствительным

● **Рисунок 1.** Основные причины острого и хронического кашля
 ● **Figure 1.** Primary causes of acute and chronic cough



кашлем [23, 24]. Причины гиперактивного кашлевого рефлекса могут быть как центральные, так и периферические. За счет гиперчувствительности кашлевых рецепторов кашель развивается при незначительных воздействиях физических и химических раздражителей (ирритация холодным или сухим воздухом, пыль, запахи, табачный дым). На повышенную чувствительность рецепторов указывает постоянное ощущение «щекотания», першения в слизистой глотки, присутствие позывов к кашлю. Приступ кашля может развиваться при физической нагрузке, приеме пищи, смехе [25, 26]. Гиперактивный кашлевой рефлекс может быть следствием невропатии чувствительных волокон блуждающего нерва или гиперчувствительных кашлевых рецепторов под воздействием медиаторов воспаления на фоне перенесенной вирусной инфекции, следствием чего является сохраняющийся кашлевой синдром в течение 2–8 нед. после клинического выздоровления. При коклюше гиперактивный кашель может сохраняться до нескольких месяцев.

Особенностью гиперактивного кашлевого рефлекса является возможность пациентом его самостоятельного подавления, отсутствие кашля во время сна. Гиперактивный кашель может быстро купироваться самостоятельно. В лечении могут быть успешны немедикаментозные методы лечения: гипноз, специальные приемы подавления кашля [26].

При обследовании пациента с хроническим кашлем необходимо провести сбор подробного анамнеза, включая тщательный профессиональный анамнез, провести оценку состояния пациента и качество его жизни с использованием специальных опросников. Диагностика также включает оценку эффективности ранее проводимого лечения, в т. ч. противокашлевую терапию. Обследование проводится с применением рентгенографии грудной клетки, спирометрии с пробой на обратимость обструкции при ее выявлении. Бронхоскопия пациентам с хроническим кашлем проводится при подозрении на вдыхание инородного тела, а также при проведении онкопоиска. При отсутствии выявления патологии при проведении предыдущих исследований показана компьютерная томография грудной клетки. Несмотря на разработанные алгоритмы диагностических поисков причин кашля и современные методы лечения, сохраняются случаи необъяснимого хронического кашля и хронического рефрактерного кашля.

При диагностическом поиске необходимо особое внимание уделять симптомам, встречающимся при угрожающих жизни состояниях: злокачественных заболеваниях, туберкулезе, нагноительных и интерстициальных заболеваниях легких, аспирации, ОНМК, ХСН, ТЭЛА. Кстораживающим признакам при хроническом кашле относятся: кровохарканье, стаж курения более 45 лет, изменение характера кашля, появление охриплости голоса, возраст 55–80 лет, выраженная одышка, системные симптомы – лихорадка, потеря веса, периферические отеки, проблемы с глотанием во время еды или питья, рвота, рецидивирующая пневмония, изменения в лабораторных исследованиях и/или Rg грудной клетки. Появление тревожных симптомов требует углубленного обследования, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию, бронхоскопию.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ КАШЛЯ

Значительная распространенность кашля привела к тому, что эта проблема вышла за пределы сугубо медицинской и рассматривается с социально-экономической позиции. Экономический ущерб, обусловленный кашлем включает: лечение кашля, включая стоимость лекарств; консультации врача; снижение производительности труда; невыход на работу из-за заболевания. По данным исследователей, в Великобритании продажа безрецептурных лекарств от кашля в 2001 г. составила 96,5 млн фун. ст. Отмечается сезонность увеличения продаж противокашлевых средств, совпадающая с периодом заболеваемости гриппом. Продажу противокашлевых средств при остром кашле также увеличивают сезонные обострения аллергических заболеваний [27, 28].

Таким образом, важное значение при выборе тактики лечения приобретает эффективность и рациональность терапии кашля. Принятие решения о необходимости лечения кашля должно быть дифференцированным. Например, кашель при ОРВИ, как правило, не требует специальной терапии. Наиболее выраженный кашель отмечается в первый период заболевания. По мере выздоровления кашель регрессирует самостоятельно. Лечение кашля является симптоматическим, поэтому на первом месте должно быть лечение основного заболевания. В случае инфекционных заболеваний, таких как ангина, бронхит, пневмония, необходимо рассмотреть целесообразность назначения антибактериальной терапии с обязательным предварительным определением чувствительности микрофлоры.

При лечении БА и ХОБЛ применение бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов сопровождается уменьшением одышки и кашля. Лечение кашля при ГЭРБ требует применения антацидных препаратов, альгинатов и соблюдения рекомендаций врача по изменению образа жизни (пищевой режим, снижение веса, отказ от курения и алкоголя и т. д.). В качестве симптоматического лечения кашля при синдроме постназального затека рекомендованы антигистаминные и противоотечные препараты. Однако успешность терапии будет зависеть от выявления заболевания, приведшего к развитию этого синдрома, и эффективности его лечения [24].

Для решения вопроса о назначении противокашлевых препаратов проводят оценку интенсивности кашля. С этой целью применяются различные анкеты и шкалы (визуально-аналоговая шкала, опросник кашля Leicester Cough Questionnaire, шкала одышки, кашля и мокроты (bcss)). Эффективность терапии определяют по динамике кашля, используя дневник, который заполняет пациент [29, 30]. Длительный непродуктивный изнуряющий кашель, не приносящий облегчения, может приводить к осложнениям и требует назначения противокашлевых препаратов.

В рекомендациях Европейского респираторного общества особо пристально обсуждаются возможности терапии гиперчувствительного кашля. Представлены результаты испытаний препаратов с нейромодулирующим действием: морфина, габапентина, прегабалина [24].

Наряду с их эффективностью были выявлены побочные эффекты, которые значительно ограничивают их применение и часто являются причиной отмены [31–33]. Распространенными побочными эффектами габапентина и прегабалина являются головокружение, усталость, когнитивные изменения, тошнота или помутнение зрения [34]. Токсичность этих препаратов исключает их использование в педиатрической практике [35].

В настоящее время все противокашлевые препараты подразделяются на три группы: центрального действия (наркотические и ненаркотические); периферического действия; препараты комбинированного действия. Противокашлевые препараты наркотического действия подавляют кашлевой центр. Их применение ограничено из-за риска развития угнетения дыхательного центра и уменьшения дыхательного объема, что особенно критично у больных с бронхиальной астмой, эмфиземой, апноэ сна и другими заболеваниями. Кроме того, сохраняется риск развития наркотической зависимости на фоне их терапии. К опиоидным препаратам центрального действия относятся метилморфин (кодеин), этилморфин (дионин), димеморфан (дастозин), декстрометорфан (туссал), морфолинэтилморфин (фолькодин), коделак (кодеин), терпинкод (кодеин). К неопиоидным препаратам центрального действия относятся бутамират (Синекод), глауцин (Глаувент), окселадин (Тусупрек), пентоксиверин (Седотуссин), ледин. Ненаркотические противокашлевые препараты не вызывают зависимости и могут применяться у детей.

Комбинированные препараты от кашля обладают не только противокашлевым действием, но и другими эффектами: бронходилатирующим, противовоспалительным, антигистаминным, жаропонижающим, муколитическим. В их число входят метилморфин + парацетамол (Коделмикст), метилморфин + фенилтолоксамин (Кодипронт), метилморфин + терпингидрат + натрия гидрокарбонат, метилморфин + натрия гидрокарбонат + трава термописа + корень солодки (Коделак) и др. [36, 37].

Противокашлевые препараты периферического действия влияют преимущественно на кашлевые рецепторы, расположенные на слизистой оболочке дыхательных путей, уменьшая их раздражение. Применяются преимущественно в виде леденцов, рассасывающихся таблеток, ингаляций. Эти препараты дополнительно могут обладать противовоспалительным, антисептическим, анальгезирующим эффектами. К препаратам периферического действия относятся преноксидиазин, местные анестетики (лидокаин, дикаин, бензокаин), обволакивающие (лакрица, экстракт эвкалипта, глицерин).

Представителем группы ненаркотических противокашлевых препаратов центрального действия является бутамирата цитрат (Синекод, «Новартис», Швейцария). Синекод относится к неопиоидным противокашлевым средствам и не обладает наркотическими свойствами. Синекод избирательно воздействует на кашлевой центр, не вызывает угнетения дыхания, характеризуется отсутствием специфических эффектов, присущих опиоидным препаратам, вызывающим привыкание и зависимость.

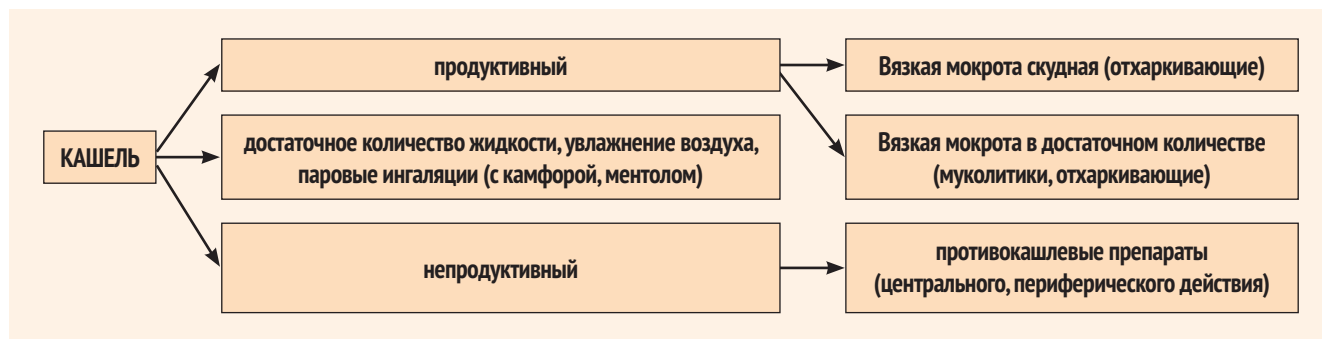
При его приеме отмечается минимальный риск развития побочных эффектов, в основном в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, головокружения, которые обычно проходят самостоятельно и не требуют лечения [38]. Препарат не вызывает нарушений когнитивных функций, что особенно важно при выборе лечения у лиц пожилого возраста. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности Синекода в терапии непродуктивного кашля. Эффект при его назначении отмечается уже после первого применения [39]. Препарат также оказывает бронходилатирующее действие, способствует облегчению дыхания, улучшает показатели спирометрии и оксигенации крови. Синекод быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, измеряемые концентрации обнаруживаются в крови через 5–10 мин после приема, а максимальный уровень в плазме крови достигается в течение 1 ч. При повторном назначении его концентрация в крови остается линейной, кумуляции не наблюдается. Выведение метаболитов происходит в основном почками [40]. При нарушении функции почек Синекод применяется с осторожностью.

Бутамират имеет большой V_d в диапазоне 81–112 л (с поправкой на массу тела в кг), что позволяет индивидуализировать прием препарата у взрослых и детей. Сироп и капли для приема внутрь содержат в качестве подсластителей сахаринат и сорбитол, поэтому препарат можно назначать пациентам с сахарным диабетом [38]. Поскольку контролируемых клинических исследований у беременных и кормящих мам не проводилось, отсутствуют данные, проникает ли бутамират через плацентарный барьер и выделяется ли с грудным молоком, поэтому этим группам женщин прием препарата не рекомендован [41].

Синекод представлен в двух формах – в виде капель и сиропа. Минимальное количество побочных эффектов и низкий риск их развития позволяют использовать Синекод в лечении кашля у детей с 2 мес. Препарат обладает приятными органолептическими характеристиками, что очень важно в педиатрической практике. Для удобства применения у пациентов младенческого возраста препарат выпускается в форме капель с запахом ванили. Для детей с 3 лет препарат применяется в виде сиропа [38].

Одним из заболеваний с показаниями применения противокашлевых препаратов центрального действия является острый ларингит. Сухой, мучительный кашель при остром ларингите значительно снижает качество жизни, нарушает сон больного, может приводить к развитию осложнений со стороны голосовых связок – формированию в гортани ангиоматозных полипов, воздушных кист гортани, неспецифических гранулем и другим осложнениям, что негативно влияет на голосовые характеристики и особенно значимо для профессий, связанных с голосовыми функциями (учителя, преподаватели, вокалисты, политики и др.). Синекод, действуя на кашлевой центр, уменьшает выраженность кашля и предотвращает развитие осложнений, в т. ч. травматизацию голосовых связок. Эффективность Синекода отмечена в клиническом исследовании у больных с обострением хрониче-

- Рисунок 2. Алгоритм противокашлевой терапии [44]
- Figure 2. Antitussive therapy algorithm [44]



ского ларингита. На фоне приема Синекода отмечалось уменьшение интенсивности кашля и улучшение сна. Эффект наблюдался через 4 дня применения в составе комбинированного лечения, также была отмечена высокая безопасность препарата [42].

Синекод с успехом применяется при сухом кашле вирусной и бактериальной этиологии. Одним из примеров заболеваний с мучительным приступообразным сухим кашлем, продолжающимся до 3 мес., является коклюш. Экзогенный коклюшный токсин, вырабатываемый бактериальным возбудителем *Bordetella pertussis*, приводит к постоянному раздражению кашлевых рецепторов слизистой дыхательных путей и формированию доминантного очага возбуждения в кашлевом центре продолговатого мозга. Это приводит к развитию судорожных приступов кашля, которые сохраняются даже после элиминации бактерий и возникают при незначительных раздражителях (звук, яркий свет, испуг). Интенсивный продолжительный приступ кашля может заканчиваться рвотой, также для коклюша характерно развитие осложнений кашля: эмфиземы легких, средостения, подкожной клетчатки; апноэ; носовых кровотечений, кровоизлияния в склеру глаз и др. Кашель при коклюше входит в число показаний для применения Синекода [38].

Синекод проявил свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях не только при респираторных, но и при органических заболеваниях. Результаты наблюдения у 10 пациентов с папилломой подголосового отдела гортани и у 3 пациентов с раком подголосового отдела гортани выявили успешность Синекода в купировании мучительного кашля. Препарат назначался на этапе предоперационной подготовки при обследовании, в т. ч. ларингоскопии и бронхоскопии, а также в послеоперационном периоде и проявил высокую эффективность [42].


Для препарата Синекод характерен более выраженный, продолжительный и быстрый лечебный эффект по сравнению с противокашлевыми средствами на основе кодеина. Синекод эффективен в терапии как острого, так и хронического непродуктивного кашля любой этиологии, что позволяет его применять в лечении широкого ряда заболеваний, а также при проведении диагностических процедур респираторного тракта [43].

При заболеваниях, сопровождающихся продуктивным кашлем, применяют мукоактивные препараты муколити-

ческого и отхаркивающего действия. Показаниями к назначению мукоактивных препаратов являются острые и хронические заболевания с вязкой, трудноотделяемой мокротой (ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и др.) [44, 45]. Алгоритм выбора противокашлевого препарата представлен на рис. 2.

Подходы к терапии кашлевого синдрома должны быть дифференцированными. При сильном сухом кашле, не выполняющем эвакуаторную функцию, ухудшающем качество жизни пациента и повышающем потенциальный риск развития осложнений, целесообразно назначение противокашлевых препаратов для торможения кашлевого рефлекса. Противокашлевые препараты имеют право на применение только в случае непродуктивного кашля. Их использование при наличии мокроты приводит к нарушению ее эвакуации и увеличению риска развития инфекции в нижних отделах дыхательных путей. При продуктивном кашле необходимо направить усилия лекарственной терапии на облегчение выведения мокроты, для чего применяются мукоактивные препараты. Нередко характер кашля меняется в различные периоды заболевания. Примером является острый бронхит, кашель при котором в первые сутки сухой, мучительный, а затем на 3–4-е сут. становится продуктивным. В случае применения на ранних этапах лечения острого бронхита противокашлевых препаратов необходима их своевременная отмена при появлении мокроты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе терапии кашля необходимо руководствоваться не только эффективностью, но и безопасностью лекарственных препаратов. Наибольшей противокашлевой эффективностью обладают препараты центрального действия. Однако проведенные исследования новых противокашлевых препаратов центрального действия показали, что они не всегда безопасны [24]. В то же время цитрат бутамирата (Синекод) проявил свою эффективность и безопасность не только в клинических исследованиях, но и в практической медицине в течение длительного периода его применения в терапевтической практике. 

Поступила / Received 26.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 13.09.2020
Принята в печать / Accepted 14.09.2020

1. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. Expert Cough Pane Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
2. Dicipinigaitis 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. doi: 10.1124/pr.111.005116.
3. Grace M., Birrell M.A., Dubuis E., Maher S.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E₂ and bradykinin. *Thorax*. 2012;67:891–900. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
4. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*. 2014;146(6):1633–1648. doi: 10.1378/chest.14-1481.
5. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 3):iii1-iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
6. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
7. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
8. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
10. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032.
11. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Mao L., Wang M., Chen S., Quanwei He., Chang J., Hong C. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
13. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
14. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А., Баранова Н.Н., Брико Н.И., Васильева И.А. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). *Временные методические рекомендации*. Версия 7. М.; 2020. 166 с. Режим доступа: <http://profilaktika.su/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov/>.
17. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):87–93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
18. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В., Мазанкова Л.Н., Плавунов Н.Ф., Шелканов М.Ю. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020. 71 с. Режим доступа: <https://www.biosoil.ru/Research/Publication/19048>.
19. Gedik A., Çakir E., Torun E., Demir A., Kuçukkoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
20. Karabel M., Kelekci S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
21. Deng H.Y., Luo W., Zhang M., Xie J.X., Fang Z.Y., Lai K.F. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J*. 2016;10(5):622–630. doi: 10.1111/crj.12270.
22. Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–e1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
23. Birring S.S., Kavanagh J., Lai K., Chang A.B. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:137–144. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.007.
24. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicipinigaitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
25. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76–80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.009.
26. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414–422. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
27. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201760>.
28. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. doi: 10.1006/pupt.2002.0352.
29. Krajnik M., Damps-Konstanska I., Gorska L., Jassem E. A portable automatic cough analyser in the ambulatory assessment of cough. *Biomed Eng Online*. 2010;9:17. doi: 10.1186/1475-925X-9-17.
30. Spinou A., Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 7):S728–S734. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08.
31. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F., Wright C., Jackson J., Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312–315. doi: 10.1164/rccm.200607-8920C.
32. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583–1589. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
33. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McDuff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
34. Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F., Franco V., Gasparini S., Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):811–817. doi: 10.1007/s00228-017-2245-z.
35. Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
36. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А. Кашляющий больной. *Consilium Medicum*. 2003;5(10):552–557. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/552.shtml.
37. Орлова Н.В. Кашель в обзоре современных рекомендаций. *Медицинский совет*. 2019;(6):74–81. doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
38. Колосова Н.Г., Шаталова С.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–80. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
39. Никифорова Г.Н. Синекод® – препарат выбора для лечения сухого кашля у детей и взрослых. *PMЖ*. 2011;(23):1436. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sinekod_preparat_vybora_dlya_lecheniya_suhogo_kashlya_u_detey_i_vzroslykh.
40. Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856625>.
41. Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(254):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875973/>.
42. Рябова М.А. Кашель: взгляд оториноларинголога. *Лечащий врач*. 2012;(9):19–25. Режим доступа: <https://www.lvrrach.ru/2012/09/15435523>.
43. Blaiss M.S., Dicipinigaitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
44. Клячкина И.Л. Выбор лекарственных препаратов при продуктивном кашле. Болезни органов дыхания. *Consilium Medicum*. 2007;(1):8–13. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/07_01/8.shtml.
45. Braga P.C., Allegra L.C. (eds.). *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press; 1989. 368 p. doi: 10.1164/ajrccm/140.4.1172.

References

1. Irwin R.S., French C.T., Lewis S.Z., Diekemper R.L., Gold P.M. Expert Cough Pane Overview of the Management of Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885–889. doi: 10.1378/chest.14-1485.
2. Dicipinigaitis 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. doi: 10.1124/pr.111.005116.
3. Grace M., Birrell M.A., Dubuis E., Maher S.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E₂ and bradykinin. *Thorax*. 2012;67:891–900. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201443.
4. Canning B.J., Chang A.B., Bolser D.C., Smith J.A., Mazzone S.B., McGarvey L. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *Chest*. 2014;146(6):1633–1648. doi: 10.1378/chest.14-1481.

5. Shields M.D., Bush A., Everard M.L., McKenzie S., Primhak R. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008;63(Suppl. 3):iii1-iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370.
6. Morice A., Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000137. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000137.
7. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections – more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323(8):707–708. doi: 10.1001/jama.2020.0757.
8. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2002032>.
10. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113–122. 10.46234/ccdcw2020.032.
11. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
12. Mao L., Wang M., Chen S., Quanwei He., Chang J., Hong C. et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
13. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology*. 158(6):1518–1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
14. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Baranov A.A., Baranova N.N., Briko N.I., Vasilyeva I.A. et al. *Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV). Temporary guidelines. Version 7.* Moscow; 2020. 166 p. (In Russ.) Available at: <http://profilaktika.su/vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-koronavirus-2019-ncov/>.
17. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):87–93. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.
18. Nikiforov V.V., Kolobukhina L.V., Smetanina S.V., Mazankova L.N., Plavunov N.F., Shchelkanov M.Yu. et al. *New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention.* Moscow; 2020. 71 p. (In Russ.) Available at: <https://www.biosoil.ru/Research/Publication/19048>.
19. Gedik A., Çakır E., Torun E., Demir A., Kuçukkoc M., Erenberk U. et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. doi: 10.1186/s13052-015-0180-0.
20. Karabel M., Kelekçi S., Karabel D., Gürkan M.F. The evaluation of children with prolonged cough accompanied by American College of Chest Physicians guidelines. *Clin Respir J*. 2014;8(2):152–159. doi: 10.1111/crj.12052.
21. Deng H.Y., Luo W., Zhang M., Xie J.X., Fang Z.Y., Lai K.F. Initial empirical treatment based on clinical feature of chronic cough. *Clin Respir J*. 2016;10(5):622–630. doi: 10.1111/crj.12270.
22. Lightdale J.R., Gremse D.A. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1684–e1695. doi: 10.1542/peds.2013-0421.
23. Birring S.S., Kavanagh J., Lai K., Chang A.B. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:137–144. doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.007.
24. Morice A.H., Millqvist E., Bięksien K., Birring S.S., Dicipinigitis P., Domingo Ribas C. et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019.
25. Chung K.F., Canning B., McGarvey L. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:76–80. doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.009.
26. Chung K.F., McGarvey L., Mazzone S.B. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med*. 2013;1(5):414–422. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70043-2.
27. Gibson P.G., Chang A.B., Glasgow N.J., Holmes P.W., Katelaris P., Kemp A.S. et al. CICA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265–271. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201760>.
28. Morice A.H. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):253–259. doi: 10.1006/pupt.2002.0352.
29. Krajnik M., Damps-Konstanska I., Gorska L., Jassem E. A portable automatic cough analyser in the ambulatory assessment of cough. *Biomed Eng Online*. 2010;9:17. doi: 10.1186/1475-925X-9-17.
30. Spinou A., Birring S.S. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 7):S728–S734. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08.
31. Morice A.H., Menon M.S., Mulrennan S.A., Everett C.F., Wright C., Jackson J., Thompson R. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):312–315. doi: 10.1164/rccm.200607-892OC.
32. Ryan N.M., Birring S.S., Gibson P.G. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9853):1583–1589. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60776-4.
33. Vertigan A.E., Kapela S.L., Ryan N.M., Birring S.S., McElduff P., Gibson P.G. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough: a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149(3):639–648. doi: 10.1378/chest.15-1271.
34. Zaccara G., Giovannelli F., Giorgi F., Franco V., Gasparini S., Benedetto U. Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(7):811–817. doi: 10.1007/s00228-017-2245-z.
35. Gardiner S.J., Chang A.B., Marchant J.M., Petsky H.L. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011914. doi: 10.1002/14651858.CD011914.pub2.
36. Dvoretzkiy L.I., Didkovskiy N.A. Coughing patient. *Consilium Medicum*. 2003;5(10):552–557. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_10/552.shtml.
37. Orlova N.V. Management of cough in the review of current guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):74–81. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-6-74-81.
38. Kolosova N.G., Shatalina S.I. Antitussive drugs in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.
39. Nikiforova G.N. Sinecod® is the drug of choice for the treatment of dry cough in children and adults. *RMZH = RMJ*. 2011;(23):1436. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Sinecod_preparat_vybora_dlya_lecheniya_suhogo_kashlya_u_detey_i_vzroslykh.
40. Miko P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil*. 2005;146(13):609–612. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15856625>.
41. Plusa T. Butamirate citrate in control of cough in respiratory tract inflammation. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(254):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28875973/>.
42. Ryabova M.A. Cough: the view of an otorhinolaryngologist. *Lechashchiy vrach*. 2012;(9):19–25. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2012/09/15435523>.
43. Blaiss M.S., Dicipinigitis P.V., Eccles R., Wingertzahn M.A. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. doi: 10.1185/03007995.2014.1002558.
44. Klyachkina I.L. Choice of medications for a productive cough. Diseases of the respiratory system. *Consilium Medicum*. 2007;(1):8–13. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/pulmo/07_01/8.shtml.
45. Braga P.C., Allegra L.C. (eds.). *Drugs in Bronchial Mucology*. New York: Raven Press; 1989. 368 p. doi: 10.1164/ajrccm/140.4.1172.

Информация об авторе:

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: vrach315@yandex.ru

Information about the author:

Natalia V. Orlova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vrach315@yandex.ru