

Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей

А.Б.Малахов, И.А.Дронов[✉], М.Д.Шахназарова
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают основное место среди болезней органов дыхания у детей. Ключевое значение в лечении ОРИ имеет симптоматическая терапия, направленная на уменьшение проявлений заболевания, в том числе кашля и бронхообструкции, которые нередко наблюдаются у детей первых лет жизни. В лечении кашля основное значение имеют мукоактивные препараты – муколитики и отхаркивающие средства. В лечении бронхообструкции применяются β_2 -адреномиметики, М-холинолитики и метилксантины. Препараты Аскорил® (таблетки) и Аскорил® Экспекторант (сироп) содержат муколитик бромгексин, отхаркивающее средство гвайфенезин и β_2 -адреномиметик сальбутамол. Данная комбинация оказывает многофакторное влияние на респираторную систему, что улучшает результаты симптоматической терапии ОРИ. Эффективность и безопасность у детей с ОРИ указанных действующих веществ и их комбинации была показана в ряде доказательных клинических исследований. Это позволяет рекомендовать препараты Аскорил® и Аскорил® Экспекторант для широкого применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол.

[✉]dronow@mma.ru

Для цитирования: Малахов А.Б., Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Эффективность и безопасность комбинированного препарата (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол) для лечения острых респираторных инфекций у детей. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2016; 1: 65–69.

Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children

A.B.Malakhov, I.A.Dronov[✉], M.D.Shakhnazarova
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Acute respiratory infections (ARI) remain at the core of respiratory diseases among children. Symptomatic therapy aimed at reducing the symptoms of the disease, including cough and bronchial obstruction, which often occurs in children during the first years of life is of key importance in the treatment of ARI. In the treatment of primary importance are mucocactive cough preparations – mucolytics and expectorants. In the treatment of bronchial obstruction, β_2 -agonists, anticholinergics, and m-methylxanthines are widely used. Askoril® preparations (tablets) and Askoril® Expectorant (syrup) containing bromhexine mucolytic, expectorant guaifenesin and β_2 -adrenoagonists salbutamol are a good example here. This combination has a multifactorial effect on the respiratory system, which improves the results of symptomatic treatment of ARI. Efficacy and safety in children with ARI is specified by active ingredients and combinations, and it has been shown in a number of evidence-based clinical research. This allows us to recommend products Askoril® and Askoril® Expectorant for widespread use in pediatric patients.

Key words: children, acute respiratory infections, bromhexine, guaifenesin, salbutamol.

[✉]dronow@mma.ru

For citation: Malakhov A.B., Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. Efficacy and safety of using combined medication (bromhexine + guaifenesin + salbutamol) for treating the acute respiratory infections in children. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2016; 1: 65–69.

Введение

Болезни органов дыхания стабильно занимают лидирующее место в структуре заболеваемости в детском возрасте. По данным Российского статистического ежегодника (2014 г.), в последние годы на их долю стабильно приходится около 63% от общей заболеваемости детей в возрасте до 14 лет (табл. 1) [1].

В педиатрической практике среди болезней органов дыхания основное место занимают острые респираторные инфекции (ОРИ). По данным Роспотребнадзора, на долю острых инфекций дыхательных путей, гриппа и внебольничной пневмонии в 2014 г. приходилось более 93% от всей инфекционной заболеваемости среди детей до 14 лет [2].

Принципы терапии ОРИ у детей

Фармакотерапия при ОРИ может быть условно разделена на 3 направления [3–5]:

1. Этиотропная терапия – использование противовирусных и антибактериальных средств. Возможности этиотропной терапии при ОРИ ограничены. Доля вирусов в этиологической структуре ОРИ составляет около 95%. При этом существующие противовирусные препараты активны лишь в отношении отдельных возбудителей (вирус гриппа и некоторые другие), тогда как известно более 180 респираторных вирусов. Препараты интерферонов обладают активностью в отношении различных вирусов, но эффективность их невысока. На долю бактериальных возбудителей, против которых имеется широкий арсенал антибиотиков, приходится лишь 5% от этиологической структуры ОРИ.

2. Иммуотропная терапия – применение иммуномодуляторов и заместительной терапии. Данное направление целесообразно использовать только у части детей с ОРИ, когда есть необходимость в коррекции иммунного ответа. При вирусных инфекциях могут быть использо-

Таблица 1. Заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет в России

	Год			
	2010	2011	2012	2013
Все болезни, тыс. случаев	40 903,5	42 055,8	42 549,7	43 155
Болезни органов дыхания, тыс. случаев	25 507,7	26 459,9	26 579,6	27 341,4
Все болезни, на 100 тыс. детей	188 686,8	191 265,3	189 007,4	186 815,1
Болезни органов дыхания, на 100 тыс. детей	117 666,1	120 336,7	118 067,9	118 358,9

Таблица 2. Классификация противокашлевых лекарственных средств			
Противокашлевые лекарственные средства			
Центрального действия		Периферического действия	
Наркотические	Ненаркотические	С афферентным эффектом	С эфферентным эффектом

ваны индукторы интерферонов, однако ряд препаратов данной группы не имеет достаточной доказательной базы эффективности и безопасности. При рецидивирующих респираторных инфекциях показана эффективность бактериальных иммуномодуляторов.

3. Симптоматическая терапия – предусматривает применение разных лекарственных средств, направленных на уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания, таких как кашель, лихорадка, затруднение носового дыхания, боль в горле и др.

Учитывая ограниченность возможности этиотропной и иммуномодулирующей терапии в педиатрической практике, наибольшее практическое значение в лечении ОРВИ имеет симптоматическая терапия.

Особенности ОРВИ у детей

Наиболее частой жалобой, по поводу которой пациенты с ОРВИ обращаются к педиатру, является кашель – резкий и сильный рефлекторный выдох. Рефлексогенные зоны, раздражение которых приводит к возникновению кашля, расположены в разных отделах респираторной системы – глотке, гортани, трахее, бронхах, легких, а также вне респираторного тракта – в плевре, наружном слуховом проходе, желчных путях и других областях [6, 7].

При респираторных инфекциях кашель наряду с мерцательным эпителием (бесие ресничек которого обеспечивает мукоцилиарный транспорт) и сурфактантом (который обеспечивает удаление инородных частиц из альвеол) составляют взаимосвязанную защитную систему, направленную на восстановление проходимости и санацию воздухоносных путей [8].

Медиаторы воспаления, которые выделяются при респираторных инфекциях, вызывают каскад нарушений в дыхательных путях:

- расширение и увеличение проницаемости сосудов;
- интенсивная экссудация;
- отек слизистых оболочек;
- гиперсекреция слизи и изменение ее состава.

В связи с рядом анатомо-физиологических особенностей системы дыхания у детей, особенно в раннем возрасте (повышенное количество бокаловидных клеток, более высокая вязкость бронхиального секрета, сниженная активность ресничек мерцательного эпителия), при воспалении происходит более выраженное нарушение реологических свойств секрета, чем у взрослых. В свою очередь это еще больше уменьшает активность ресничек мерцательного эпителия и приводит к выраженному нарушению мукоцилиарного транспорта, а также способствует снижению уровня местной иммунологической защиты (показано, что при повышении вязкости секрета в нем уменьшается количество иммуноглобулинов класса А) [4, 6, 9].

У детей первых 3 лет жизни на фоне ОРВИ нередко развивается бронхиальная обструкция, что также обусловлено анатомо-физиологическими особенностями респираторной системы и повышенной частотой атопической предрасположенности. Транзиторные эпизоды бронхиальной обструкции в раннем возрасте, обусловленные вирусной инфекцией, не приводят к формированию заболевания, но в случае их рецидивирования возникает риск снижения легочной функции, повышается гиперреактивность бронхов и создаются условия для формирования хронических форм бронхитов или бронхиальной астмы [10]. Необходимо отметить, что у детей раннего возраста проблему представляет ранняя диагностика бронхиальной обструкции.

Учитывая названные особенности ОРВИ у детей, терапия этих заболеваний в педиатрической практике также требует особого подхода. Нередко возникает потребность одновременного применения целого ряда фармацевтических средств, действие которых направ-

лено на различные звенья патологического процесса в респираторной системе. В частности, намного чаще требуется применение бронхолитиков.

Терапия кашля у детей с ОРВИ

Современные противокашлевые препараты, используемые в педиатрии, можно разделить на 2 группы, каждая из которых имеет 2 подгруппы (табл. 2) [4, 8, 9].

Противокашлевые препараты центрального действия подавляют кашлевой рефлекс за счет угнетения кашлевого центра в продолговатом мозге. Использование лекарственных средств этой группы целесообразно только в отдельных случаях, когда кашель не направлен на очищение бронхиального дерева и при этом нарушает качество жизни пациента: при коклюше, плеврите, травмах грудной клетки и ряде других ситуаций. Доказательные клинические исследования не выявили преимуществ применения противокашлевых препаратов центрального действия по сравнению с плацебо при респираторных инфекциях у детей [11]. В целом при ОРВИ курсовое назначение противокашлевых препаратов центрального действия в большинстве случаев нецелесообразно.

Действие **противокашлевых лекарственных средств периферического действия** связано с влиянием на афферентный или эфферентный компоненты кашлевого рефлекса. Афферентный эффект оказывают обволакивающие средства (обычно растительного происхождения), создающие защитный слой на слизистой оболочке глотки, и местные анестетики (лидокаин, бензокаин и др.). Противокашлевые лекарственные средства периферического действия с афферентным эффектом также оказывают влияние непосредственно на кашлевой рефлекс [8, 9]. В связи с этим данные препараты показаны в тех случаях, когда кашель не имеет положительного значения и нарушает качество жизни ребенка, и в лечебно-диагностических манипуляциях, когда кашель препятствует их выполнению.

Для лечения кашля при ОРВИ у детей основное значение имеют лекарственные средства периферического действия, оказывающие влияние на эфферентный компонент кашлевого рефлекса, – мукоактивные препараты. Лекарственные средства данной подгруппы не только не подавляют кашель, а, наоборот, стимулируют его за счет усиления рефлекса (отхаркивающие препараты) или уменьшения вязкости секрета (муколитические препараты). Данные механизмы повышают эффективность кашля, что в итоге приводит к его более быстрому прекращению [8, 9].

К отхаркивающим лекарственным средствам относится большое количество препаратов, различных по химической структуре и механизму действия: препараты на основе лекарственных растений (алтей, ипекакуана, девясил, термопсис, чабрец и др.) и синтетические средства (калия или натрия йодид, терпингидрат и др.). Применение отхаркивающих лекарственных средств может быть целесообразно при заболеваниях респираторной системы, которые проявляются малопродуктивным кашлем с трудноотделяемой мокротой [8, 9]. Следует отметить, что на сегодняшний день фактически отсутствуют доказательные исследования по применению отхаркивающих препаратов в педиатрической практике, несмотря на то что некоторые из них издавна используются в медицине [11].

Муколитические лекарственные средства уменьшают вязкость мокроты за счет изменения ее структуры в результате разных механизмов. На сегодняшний день в педиатрической практике при ОРВИ применяются неферментные муколитики прямого действия (ацетилцистеин) и муколитики непрямого действия (бромгексин, амброксол, карбоцистеин). Из ранее

широко использовавшихся в клинической практике в качестве муколитиков протеолитических ферментов (трипсин, хемотрипсин и др.) в настоящее время используется только дорназа альфа (рекомбинантная α -ДНКаза) в лечении пациентов с муковисцидозом. Это связано с риском серьезных нежелательных явлений при использовании данных препаратов [9, 12].

Терапия бронхообструкции у детей с ОРИ

Для купирования бронхообструктивного синдрома у детей с ОРИ могут быть использованы М-холинолитики (ипратропия бромид и др.), β_2 -адреномиметики (сальбутамол, фенотерол и др.) и их комбинация ингаляционно, β_2 -адреномиметики (сальбутамол) и метилксантины (теофиллин) перорально. Ингаляционные препараты у детей раннего возраста вводятся с помощью небулайзера, что предпочтительнее, или с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов и специальных устройств (спейсер, аэроchамбер и др.) [10].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики действуют быстрее, чем пероральные формы препаратов [13]. Однако необходимо отметить, что применение дозированных аэрозольных ингаляторов без специальных устройств допустимо только у детей старше 5 лет, т.е. в возрасте, когда частота бронхообструктивного синдрома при ОРИ существенно снижается. В связи с этим в первые годы жизни могут возникнуть определенные трудности с применением ингаляционных бронхолитических средств, связанные с необходимостью использования специальных средств доставки. Также существуют трудности при использовании небулайзеров: ультразвуковые приборы могут разрушать лекарственное вещество и не позволяют ингалировать суспензии, компрессорные приборы требуют длительного времени ингаляции, что сложно выполнимо у детей раннего возраста.

Использование метилксантинов также сопряжено с определенными проблемами, поскольку данные препараты имеют узкий терапевтический диапазон и часто вызывают нежелательные реакции. В этой связи у пациентов с ОРИ, которым требуется краткосрочная бронхолитическая терапия, некоторые преимущества имеют β_2 -адреномиметики для перорального приема [12].

Комбинированный препарат бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол

Комбинированный препарат Аскорил® в форме таблеток и Аскорил® Экспекторант в форме сиропа содержит в своем составе два противокашлевых препарата периферического действия с эфферентным эффектом – бромгексин (в виде гидрохлорида) и гвайфенезин, а также бронхолитический препарат из группы β_2 -адреномиметиков – сальбутамол (в виде сульфата). Механизм действия комбинированного препарата обусловлен входящими в него активными веществами.

Бромгексин – производное алкалоида вазицина. Препарат обладает муколитическим эффектом, который обусловлен расщеплением мукопротеинов и мукополисахаридов мокроты. Также препарат обладает мукокинетическим эффектом, который связан с усилением активности мерцательного эпителия, и мукорегуляторным эффектом, связанным со стимуляцией секреции клетками бронхов [8, 9, 12].

Эффективность применения бромгексина в качестве муколитика при инфекционных заболеваниях дыхательных путей была показана в плацебо-контролируемых клинических исследованиях [14]. Ряд исследований показал, что бромгексин оказывает благоприятное влияние на фармакокинетику антибиотиков и может повышать их терапевтический эффект. Установлено, что бромгексин увеличивает объем распределения цефаклора, хотя и не влияет на другие показатели фармакокинетики этого антибиотика. Данный муколитик повышает концентрацию амоксициллина в мокроте. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании было показано, что назначение амоксициллина совместно с бромгексином (по сравнению с применением только амоксициллина) у

пациентов с острым бронхитом и пневмонией существенно повышает частоту выздоровления к концу курса терапии и способствует более быстрому купированию симптомов заболевания [15–17].

Гвайфенезин (глицерин гвайколат) – эфир, первоначально полученный из гваякового дерева. Используется в медицинской практике с XVIII в. для лечения респираторных инфекций [18]. Данный препарат занимает особое место среди противокашлевых лекарственных средств, поскольку сочетает в себе отхаркивающие и муколитические свойства. Установлено, что гвайфенезин уменьшает адгезию мокроты к слизистой оболочке, повышает секрецию слизи, вызывает деполимеризацию кислых мукополисахаридов мокроты [9]. Показано, что препарат значительно (сильнее, чем ацетилцистеин и амброксол) ингибирует секрецию MUC5AC – ключевого гелеобразующего муцина, продуцируемого бокаловидными клетками. Это приводит к улучшению реологических свойств слизи и увеличению мукоцилиарного транспорта [19].

Клинические исследования гвайфенезина показали противоречивые результаты: в некоторых эффективности не имела существенных отличий от плацебо, в то же время в ряде доказательных исследований была продемонстрирована эффективность препарата для лечения кашля у взрослых пациентов с респираторными инфекциями [11, 18]. Неоднородность результатов клинических исследований, вероятно, связана с разными дизайном и критериями оценки эффективности. Следует отметить комбинированный препарат, содержащий гвайфенезин и псевдоэфедрин, он показал высокую эффективность в лечении трахеобронхита у детей. При этом нежелательные явления наблюдались менее чем у 1% пациентов [20].

Сальбутамол. Еще в 1980-х годах сальбутамол занял место средства номер один для купирования бронхиальной обструкции. Это связано с сочетанием у данного препарата высокой эффективности и безопасности, что обусловлено селективным воздействием на β_2 -адренорецепторы в терапевтических дозах [21].

Необходимо отметить, что у сальбутамола выявлен целый ряд дополнительных терапевтически выгодных эффектов, в частности:

- стимуляция мукоцилиарного клиренса за счет повышения секреции слизи и активности реснитчатого эпителия;
- торможение выброса медиаторов из тучных клеток и базофилов;
- устранение антигензависимого подавления мукоцилиарного клиренса;
- подавление выделения факторов хемотаксиса нейтрофилов [12, 22].

В ряде доказательных клинических исследований (в том числе плацебо-контролируемых) у детей разного возраста с бронхиальной астмой была показана эффективность перорального сальбутамола. В настоящее время пероральная форма препарата рассматривается в качестве альтернативы для лечения пациентов с бронхиальной астмой в условиях ограниченных ресурсов [23]. Также эффективность перорального сальбутамола была показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у детей в возрасте от 3 до 15 мес с бронхообструктивным синдромом [24].

В настоящее время в научной литературе представлено большое количество клинических исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность препаратов Аскорил® и Аскорил® Экспекторант, в том числе у пациентов детского возраста с ОРИ.

В рандомизированном двойном слепом исследовании S.Jayaram и A.Desai, включавшем 50 больных с разными бронхолегочными заболеваниями (в том числе детей), врачи и пациенты оценивали эффективность терапии Аскорилом и другим комбинированным препаратом (дифенгидрамин + аммония хлорид + натрия цитрат + ментол) по трем клиническим параметрам – кашель, мокрота, одышка. На «отлично» и «хорошо» Аскорил® оценили по 96% врачей и пациентов, тогда как альтернативный препарат – 34 и 24% соответственно [25].

Таблица 3. Режим применения препаратов Аскорил® Экспекторант и Аскорил® у детей

Возраст, лет	Аскорил® Экспекторант	Аскорил®
До 6	5 мл 3 раза в сутки	–
6–12	5–10 мл 3 раза в сутки	1/2–1 таблетка 3 раза в сутки
Старше 12	10 мл 3 раза в сутки	1 таблетка 3 раза в сутки

Эффективность препарата Аскорил® Экспекторант была показана в многоцентровом исследовании S.Ainapuri и соавт. [26], включавшем 768 пациентов с респираторными инфекциями (в том числе детей) и хронической обструктивной болезнью легких. Авторы не зафиксировали случаев развития серьезных нежелательных явлений на фоне использования препарата.

В сравнительном исследовании Н.А.Геппе и соавт. [27] была оценена эффективность препарата Аскорил® Экспекторант и бромгексина у 65 детей в возрасте от 2 до 10 лет с ОРИ. Было показано, что на фоне применения первого препарата наблюдалось более быстрое купирование ночного и дневного кашля, а также улучшение отхождения мокроты. Более высокая эффективность препарата Аскорил® Экспекторант была подтверждена инструментальными методами оценки функции внешнего дыхания (спирография, бронхофонография). Эти же авторы отдельно исследовали безопасность применения данного лекарственного средства у детей раннего возраста (2–5 лет): у обследованных пациентов не было выявлено серьезных нежелательных эффектов, в частности отсутствовали изменения на электрокардиограмме на фоне применения препарата Аскорил® Экспекторант [28].

Большой интерес представляет рандомизированное многоцентровое исследование S.Prabhu Shankar и соавт. [29], включавшее 426 пациентов с острым и хроническим бронхитом (в том числе подростков), в котором сравнивалась эффективность препарата Аскорил® Экспекторант и двух комбинаций лекарственных препаратов – салбутамол (перорально) + гвайфенезин и салбутамол (перорально) + бромгексин. Об отличной эффективности терапии сообщили 44,4, 14,6 и 13% пациентов соответственно. При этом частота нежелательных эффектов в группе пациентов, получавших Аскорил® Экспекторант, была менее высокой, чем в других группах.

Заключение

На сегодняшний день в научной литературе представлены публикации, свидетельствующие о целесообразности применения бромгексина, гвайфенезина и салбутамола при ОРИ, а также клинические исследования, показавшие эффективность и безопасность комбинации данных лекарственных средств у детей. Все это позволяет рекомендовать Аскорил® Экспекторант и Аскорил® для широкого использования в педиатрической практике при респираторных инфекциях. Рекомендуемый режим применения препаратов у детей представлен в табл. 3 [30].

Литература/References

1. Российский статистический ежегодник. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_13/IssWWW.exe/Stg/d02/08-33.htm / Rossiiskii statisticheskiy ezhegodnik. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_13/IssWWW.exe/Stg/d02/08-33.htm [in Russian]
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2014 г. URL: http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 / Infektsionnaya zabolvaemost' v Rossiiskoi Federatsii za yanvar'-dekabr' 2014 g. URL: http://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=2938 [in Russian]
3. Острые респираторные инфекции у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. / Ostrye respiratornye infektsii u detei: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaia programma. M.: Mezhdunarodnyi fond okhrany zdorov'ia materi i rebenka, 2002. [in Russian]
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей. Под ред. Н.А.Геппе, А.Б.Малахова. М., 2012. / Kompleksnyi podkhod k lecheniu i profilaktike ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii u detei. Pod red. N.A.Geppe, A.B.Malakhova. M., 2012. [in Russian]
5. Дронов И.А., Малахов А.Б. Лечение острых респираторных инфекций у детей: общие принципы и применение наружных средств. Вопр. практической педиатрии. 2013; 5: 30–4. / Dronov I.A., Malakhov A.B. Lechenie ostrykh respiratornykh infektsii u detei: obshchie printsipy i primeneniye naruzhnykh sredstv. Voпр. prakticheskoi pediatrii. 2013; 5: 30–4. [in Russian]
6. Волков И.К. Медикаментозная терапия кашля у детей. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2011; 6: 71–6. / Volkov I.K. Medikamentoznaya terapiia kashlia u detei. Pediatritia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2011; 6: 71–6. [in Russian]
7. Геппе Н.А., Снеговская М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2006; 2: 19–22. / Geppe N.A., Snegotskaia M.N. Voprosy differentsial'noi diagnostiki i terapii kashlia u detei. Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.). 2006; 2: 19–22. [in Russian]
8. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). Детский доктор. 1999; 4: 42–5. / Geppe N.A., Malakhov A.B. Mukoliticheskie i protivokashlevye sredstva v praktike peditra (leksiia). Detckii doktor. 1999; 4: 42–5. [in Russian]
9. Самсыгина Г.А. Лечение кашля у детей. Педиатрия. Журн. им. Г.Н.Сперанского. 2004; 3: 84–92. / Samsygina G.A. Lechenie kashlia u detei. Pediatritia. Zhurn. im. G.N.Speranskogo. 2004; 3: 84–92. [in Russian]
10. Малахов А.Б., Геппе Н.А., Старостина Л.С. и др. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции, в раннем детском возрасте. Трудный пациент. 2011; 4: 3–7. / Malakhov A.B., Geppe N.A., Starostina L.S. i dr. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniu zabolvanii, soprovozhdaishchikhsia sindromom bronkhial'noi obstruktsii, v ranнем детском возрасте. Trudnyi patsient. 2011; 4: 3–7. [in Russian]
11. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD001831.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литтерра, 2013. / Ratsional'naiia farmakoterapiia zabolvanii organov dykhaniia. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: Litterra. 2013. [in Russian]
13. Francis PW, Krastins IR, Levison H. Oral and inhaled salbutamol in prevention of exercise-induced bronchospasm. Pediatrics 1980; 66 (1): 103–8.
14. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ et al. Mucolytics for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2 (5); CD001289.
15. Gong Q, Hu ZY, Huang ZZ et al. Pharmacokinetic interaction between cefaclor and bromhexine in healthy Chinese volunteers. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2007; 32 (5): 855–61.
16. Taskar VS, Sharma RR, Goswami R et al. Effect of bromhexine on sputum amoxicillin levels in lower respiratory infections. Respir Med 1992; 86 (2): 157–60.
17. Roa CC Jr, Dantes RB. Clinical effectiveness of a combination of bromhexine and amoxicillin in lower respiratory tract infection. A randomized controlled trial. Arzneimittelforschung 1995; 45 (3): 267–72.
18. Hoffer-Schaefer A, Rozycki HJ, Yopp MA, Rubin BK. Guaifenesin has no effect on sputum volume or sputum properties in adolescents and adults with acute respiratory tract infections. Respir Care 2014; 59 (5): 631–6.
19. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB et al. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. Respir Res 2012; 13: 98.
20. Clinical Research Coordination Group of Guaifenesin Compound Pseudoephedrine Hydrochloride Oral Solution, Lu Q. A prospective multicenter randomized controlled clinical study on the efficacy and safety of Guaifenesin compound pseudoephedrine hydrochloride oral solution. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2010; 48 (3): 204–7.
21. Price AH, Clissold SP. Salbutamol in the 1980s. A reappraisal of its clinical efficacy. Drugs 1989; 38 (1): 77–122.
22. Patel M, Thomson NC. (R)-salbutamol in the treatment of asthma and chronic obstructive airways disease. Expert Opin Pharmacother 2011; 12 (7): 1133–41.
23. O'Reilly DA, Awale A, Cartledge P. Question 2: Blast from the past: is oral salbutamol useful in resource-poor settings? Arch Dis Child 2015; 100 (8): 806–9.
24. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. Eur J Pediatr 1996; 155 (6): 512–6.
25. Jayaram S, Desai A. Efficacy and safety of Ascoril expectorant and other cough formula in the treatment of cough management in paediatric and adult patients – a randomised double-blind comparative trial. J Indian Med Assoc 2000; 98: 68–70.
26. Ainapure SS, Desai A, Korde K. Efficacy and safety of Ascoril in the management of cough – National Study Group report. J Indian Med Assoc 2001; 99: 111–4.
27. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Бераиа Т.Т. и др. Совершенствование терапии кашля у детей. Вопр. практ. педиатрии. 2009; 4: 20–5. / Geppe N.A., Seliverstova N.A., Beraia T.T. i dr. Sovershenstvovanie terapii kashlia u detei. Voпр. prakticheskoi pediatrii. 2009; 4: 20–5. [in Russian]
28. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Улюшева М.Г. Направление совершенствования терапии кашля у детей. Вопр. практ. педиатрии. 2010; 5: 89–92. / Geppe N.A., Seliverstova N.A., Utiusheva M.G. Napravlenie sovershenstvovaniia terapii kashlia u detei. Voпр. prakt. pediatrii. 2010; 5: 89–92. [in Russian]
29. Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. J Indian Med Assoc 2010; 108 (5): 313–20.
30. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]

Сведения об авторах

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Дронов Иван Анатольевич – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: dronow@mma.ru

Шахназарова Марина Далгатовна – канд. мед. наук, доц. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова