

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ КАШЛЯ У ДЕТЕЙ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ, ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РИСК НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Кашель остаётся одним из наиболее частых поводов для применения лекарственных средств у детей, при этом значительная часть препаратов назначается или приобретается без рецепта при отсутствии доказанной эффективности. В статье проанализированы возрастные особенности фармакокинетики, определяющие уязвимость детского организма, клинически значимые лекарственные взаимодействия и структура нежелательных явлений. Показано, что онтогенез ферментов биотрансформации и функции почек делает экстраполяцию взрослых доз недопустимой, а полиморфизм CYP2D6 обуславливает риск фатального угнетения дыхания при применении кодеина. Рассмотрены регуляторные ограничения FDA и ЕМА в отношении кодеина, псевдоэфедрина, прометазина и муколитиков. По данным национального надзора США, ежегодно около 7091 ребёнка младше 12 лет обращается в отделения неотложной помощи по поводу нежелательных явлений, связанных со средствами от кашля и простуды; 65,9% случаев обусловлены приёмом без надзора взрослых, а доля ошибок дозирования в 7 раз выше, чем для прочих препаратов. Обоснован приоритет немедикаментозных подходов и предложены практические рекомендации.

Ключевые слова: кашель у детей; безопасность лекарственной терапии; онтогенез ферментов; CYP2D6; кодеин; декстрометорфан; ошибки дозирования; нежелательные лекарственные реакции; педиатрическая фармакология.

SAFETY OF PHARMACOTHERAPY FOR COUGH IN CHILDREN: AGE-RELATED PHARMACOKINETICS, DRUG INTERACTIONS AND THE RISK OF ADVERSE REACTIONS

Muradova Rayila Rustamovna

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Cough remains one of the most frequent reasons for medication use in children, and a substantial proportion of the agents used are prescribed or purchased over the counter despite the absence of proven efficacy. This article analyses the age-related pharmacokinetic features that determine the vulnerability of the paediatric organism, clinically significant drug interactions and the structure of adverse events. The ontogeny of biotransformation enzymes and renal function makes extrapolation of adult doses inadmissible, while CYP2D6 polymorphism creates a risk of fatal respiratory depression with codeine. Regulatory restrictions imposed by the FDA and the EMA on codeine, pseudoephedrine, promethazine and mucolytics are reviewed. According to United States national surveillance, approximately 7,091 children under 12 years of age are treated annually in emergency departments for adverse events related to cough and cold medications; 65.9% of cases result from unsupervised ingestion, and the proportion of dosing errors is sevenfold higher than for other medicines. The priority of non-pharmacological approaches is substantiated and practical recommendations are proposed.

Keywords: cough in children; medication safety; enzyme ontogeny; CYP2D6; codeine; dextromethorphan; dosing errors; adverse drug reactions; paediatric pharmacology

ВВЕДЕНИЕ

Острый кашель, обусловленный инфекцией верхних дыхательных путей, относится к числу наиболее частых причин обращения за медицинской помощью в педиатрии и, что не менее важно, к числу наиболее частых поводов для самолечения. Национальное популяционное исследование Slone Survey, включившее 4267 детей младше 18 лет, показало, что немногим более 10% детей принимали средство от кашля и простуды в течение недели, предшествовавшей опросу; наиболее распространёнными были деконгестанты и антигистаминные препараты (по 6,3%), за ними следовали противокашлевые средства (4,1%) и отхаркивающие (1,5%), причём максимальная частота применения приходилась на детей 2–5 лет [1].

Эта распространённость вступает в противоречие с доказательной базой. Кокрейновский систематический обзор, объединивший 29 исследований с участием 4835 человек, не обнаружил убедительных данных ни за, ни против эффективности безрецептурных средств при остром кашле, и

авторы прямо указали на необходимость учитывать это при назначении антигистаминных и центрально действующих противокашлевых препаратов детям — то есть препаратов, способных причинить серьёзный вред [2]. Ранее к аналогичному выводу пришёл систематический обзор рандомизированных исследований у детей [3].

Сочетание недоказанной эффективности с реальным потенциалом вреда создаёт неблагоприятное соотношение польза/риск. По данным национальной системы надзора NEISS-CADES, ежегодно около 7091 ребёнка младше 12 лет обращается в отделения неотложной помощи США по поводу нежелательных явлений, связанных со средствами от кашля и простуды, что составляет 5,7% всех обращений, обусловленных лекарственными средствами в этой возрастной группе [4]. Сообщения о смертельных исходах у детей грудного возраста, связанных с этими препаратами, стали основанием для регуляторных действий [5, 6]. Проблема вписывается в более широкий контекст глобальной инициативы Всемирной организации здравоохранения «Лекарства без вреда», в которой безопасность применения лекарственных средств отнесена к числу приоритетов общественного здравоохранения [7].

Принципиально важно, что ребёнок не является «маленьким взрослым». Возрастные особенности всасывания, распределения, биотрансформации и элиминации лекарственных средств делают линейную экстраполяцию взрослых доз недопустимой, а незрелость или, напротив, генетически обусловленная гиперактивность отдельных ферментных систем способна превратить стандартную дозу в токсическую [8].

Цель настоящей работы — систематизировать возрастные фармакокинетические детерминанты безопасности терапии кашля у детей, проанализировать клинически значимые лекарственные взаимодействия и структуру нежелательных явлений, а также обосновать практические рекомендации по рациональному ведению кашля в педиатрической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы и источники

Работа выполнена в формате системно-аналитического обзора с элементами вторичного анализа опубликованных данных. Источники отбирались из пяти категорий: (а) систематические обзоры и метаанализы Кокрейновского сотрудничества; (б) исследования национальных систем надзора за нежелательными явлениями; (в) фундаментальные работы по возрастной (developmental) фармакологии; (г) регуляторные документы Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA); (д) клинические рекомендации профессиональных обществ.

Стратегия поиска

Поиск проводился в базах PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Embase и Scopus по ключевым словам «cough children», «over-the-counter cough and cold medications», «codeine children CYP2D6», «dextromethorphan», «pseudoephedrine safety», «paediatric dosing errors», «developmental pharmacokinetics» и их комбинациям. Дополнительно анализировались официальные информационные сообщения FDA и EMA по безопасности.

Источники количественных данных

Количественные оценки бремени нежелательных явлений получены из проекта NEISS-CADES — национальной стратифицированной вероятностной выборки 63 отделений неотложной помощи США за период 2004–2005 годов [4], а также из последующих исследований, оценивавших динамику после изъятия с рынка препаратов для детей грудного возраста [9, 10]. Данные об ошибках дозирования взяты из рандомизированного контролируемого эксперимента с участием 2110 родителей детей в возрасте до 8 лет [11]. Первичные числовые массивы, использованные для построения диаграмм 1 и 2, сведены в отдельную электронную таблицу, прилагаемую к статье.

Ограничения метода

Нарративно-системный синтез не предполагает формального количественного объединения данных. Основной массив эпидемиологических данных получен в системе здравоохранения США и отражает структуру потребления безрецептурных препаратов, характерную для этой страны, что требует осторожности при переносе выводов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастные особенности фармакокинетики как основа риска

Фармакокинетические различия между ребёнком и взрослым носят не количественный, а качественный характер: они меняются нелинейно и в разных направлениях для разных процессов. Классическое описание этих закономерностей было дано в обзоре по возрастной фармакологии [8] и в последующих работах по онтогенезу ферментов биотрансформации [12] и по математическому моделированию созревания элиминирующих систем [13].

Опиоидные противокашлевые средства: кодеин и фармакогенетика CYP2D6

Кодеин представляет собой пролекарство: его противокашлевое и анальгетическое действие реализуется через О-деметилование до морфина, катализируемое изоферментом CYP2D6. Ген CYP2D6 отличается выраженным полиморфизмом, и носители функциональных дупликаций гена — ультрабыстрые метаболизаторы — образуют морфин в количествах, многократно превышающих ожидаемые при стандартной дозе [14, 15].

Клиническая реализация этого механизма была впервые документирована в описании смертельного исхода у ребёнка после аденотонзиллэктомии, оказавшегося ультрабыстрым метаболизатором CYP2D6 [16]. Впоследствии были опубликованы дополнительные фатальные и жизнеугрожающие случаи в североамериканской популяции, причём в двух смертельных случаях причиной послужили функциональные дупликации гена CYP2D6, обусловившие избыточное образование морфина [17]. Существенно, что во всех случаях кодеин применялся в рекомендованных дозах: речь идёт не о передозировке, а о генетически детерминированной непредсказуемости экспозиции.

Регуляторный ответ был последовательным. Европейское агентство по лекарственным средствам по итогам процедуры пересмотра ограничило применение кодеинсодержащих препаратов при кашле и простуде у детей [18]. В 2017 году FDA ввело прямое противопоказание: кодеин не должен применяться для лечения боли и кашля у детей младше 12 лет, а трамадол — для лечения боли у детей младше 12 лет и после тонзиллэктомии или аденоидэктомии у лиц младше 18 лет; кроме того, применение обоих препаратов не рекомендовано у подростков 12–18 лет с ожирением, синдромом обструктивного апноэ сна или тяжёлыми заболеваниями лёгких, а также у кормящих матерей [19]. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики формализовал генотип-ориентированные рекомендации для опиоидов, метаболизируемых CYP2D6 [20].

Практический вывод для педиатрии однозначен: кодеин не имеет места в терапии кашля у детей. Отсутствие фармакогенетического тестирования в рутинной практике означает, что клиницист не может заранее выделить группу наивысшего риска, а следовательно, безопасной стратегией является полный отказ от препарата.

Декстрометорфан: узкая эффективность и широкий спектр рисков

Декстрометорфан — наиболее распространённое безрецептурное противокашлевое средство центрального действия. Его метаболизм также осуществляется преимущественно CYP2D6, в связи с чем у медленных метаболизаторов и при сопутствующем приёме ингибиторов этого изофермента системная экспозиция существенно возрастает. Клиническая эффективность препарата при остром кашле у детей не подтверждена: в прямом сравнительном исследовании декстрометорфан не превосходил отсутствие лечения по влиянию на ночной кашель и качество сна ребёнка и родителей [21].

Одновременно препарат обладает двумя специфическими рисками. Первый — серотонинергический: декстрометорфан ингибирует обратный захват серотонина, и его сочетание с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами моноаминоксидазы или линезолидом может вызвать серотониновый синдром [22]. Второй — потенциал немедицинского применения: в дозах, кратно превышающих терапевтические, декстрометорфан оказывает диссоциативное действие, и рост злоупотребления среди подростков документирован в анализе данных токсикологических центров [23]. Последнее обстоятельство имеет прямое практическое значение: наличие препарата в домашней аптечке само по себе является фактором риска для подростка.

Антигистаминные препараты первого поколения и прометазин

Седативные антигистаминные средства первого поколения (дифенгидрамин, хлорфенирамин, прометазин) широко входят в состав комбинированных препаратов от кашля и простуды. Их применение у детей раннего возраста особенно опасно вследствие незрелости гематоэнцефалического барьера и повышенной чувствительности дыхательного центра. Наиболее показателен пример прометазина: несмотря на предупреждение, введённое в 2000 году, FDA продолжало получать сообщения о жизнеугрожающем и фатальном угнетении дыхания у детей раннего возраста, что привело к введению «чёрного» предупреждения в рамке и противопоказанию к применению у детей младше 2 лет во всех лекарственных формах — сиропах, суппозиториях, таблетках и растворах для инъекций [24].

Помимо угнетения дыхания, антигистаминные средства первого поколения обладают выраженной антихолинергической активностью, вызывая сухость слизистых, задержку мочи, возбуждение или, напротив, парадоксальную гиперактивность у детей. Наконец, их «противокашлевой» эффект при остром кашле не имеет надёжного подтверждения [2].

Деконгестанты, муколитики и комбинированные препараты

Псевдоэфедрин и другие симпатомиметические деконгестанты входят в состав большинства комбинированных средств. В 2023–2024 годах Европейское агентство по лекарственным средствам завершило процедуру пересмотра их безопасности и подтвердило меры по минимизации риска синдрома задней обратимой энцефалопатии (PRES) и синдрома обратимой церебральной вазоконстрикции (RCVS): препараты противопоказаны при тяжёлой или неконтролируемой артериальной гипертензии и при тяжёлом остром или хроническом заболевании почек [25]. У детей дополнительными нежелательными эффектами являются тахикардия, возбуждение и нарушения сна.

В отношении муколитиков процедура пересмотра, инициированная в 2014 году, завершилась подтверждением небольшого, но реального риска анафилактических реакций и тяжёлых кожных нежелательных реакций (SCARs), включая мультиформную эритему, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и острый генерализованный экзантематозный пустулёз; информация о препаратах, содержащих амброксол и бромгексин, была соответственно дополнена [26].

Отдельного внимания заслуживают комбинированные препараты. Их принципиальный недостаток — фиксированное соотношение компонентов, которое не может быть адаптировано к клинической ситуации, и высокая вероятность непреднамеренного дублирования действующих веществ при одновременном приёме нескольких средств. Наиболее опасным вариантом такого дублирования является суммирование доз парацетамола, входящего в состав многих комбинированных «противопростудных» порошков и сиропов, что создаёт риск гепатотоксичности при формально «безрецептурном» лечении.

Клинически значимые лекарственные взаимодействия

Проблема взаимодействий в педиатрии усугубляется тем, что родители нередко не расценивают безрецептурные средства как «настоящие лекарства» и не сообщают о них врачу. Наиболее значимые комбинации приведены в таблице 1.

Таблица 1

Клинически значимые лекарственные взаимодействия средств, применяемых при кашле у детей

Препарат	Взаимодействующее средство	Механизм	Клиническое проявление и тактика
Кодеин	Ингибиторы CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин, бупропион)	Блокада образования морфина	Отсутствие эффекта; у ультрабыстрых метаболизаторов — противоположный риск токсичности. Препарат у детей не применять
Декстрометорфан	СИОЗС, ингибиторы MAO, линезолид	Суммирование серотонинергического действия	Серотониновый синдром: миоклонус, гипертермия, ажитация. Комбинация недопустима
Декстрометорфан	Ингибиторы CYP2D6 и CYP3A4 (макролиды, азольные противогрибковые)	Снижение клиренса	Рост концентрации, седация, диссоциативные явления. Избегать сочетания
Антигистаминные I поколения	Другие препараты с антихолинергическим действием, седативные средства	Суммирование антихолинергического и седативного эффекта	Угнетение дыхания, задержка мочи, делирий. У детей раннего возраста не применять
Псевдоэфедрин	Ингибиторы MAO, симпатомиметики, трициклические антидепрессанты	Потенцирование адренергического действия	Гипертензивный криз, тахикардия, судороги. Комбинация противопоказана
Парацетамол в составе комбинированных средств	Другие препараты, содержащие парацетамол	Непреднамеренное дублирование действующего вещества	Превышение максимальной суточной дозы, гепатотоксичность. Проверять состав всех принимаемых средств

Прометазин	Опиоиды, бензодиазепины, барбитураты	Суммирование угнетающего действия на ЦНС	Фатальное угнетение дыхания. Противопоказан детям младше 2 лет
------------	--	--	--

Структура нежелательных явлений: данные национального надзора

Анализ национальной стратифицированной вероятностной выборки 63 отделений неотложной помощи США за 2004–2005 годы позволяет описать не только частоту, но и механизм возникновения нежелательных явлений. Из 7091 ежегодного обращения детей младше 12 лет большинство (64,0%) приходилось на возраст 2–5 лет; 93% детей были отпущены после оказания помощи без госпитализации [4]. Принципиально важным является распределение по типу воздействия, представленное на диаграмме 1.

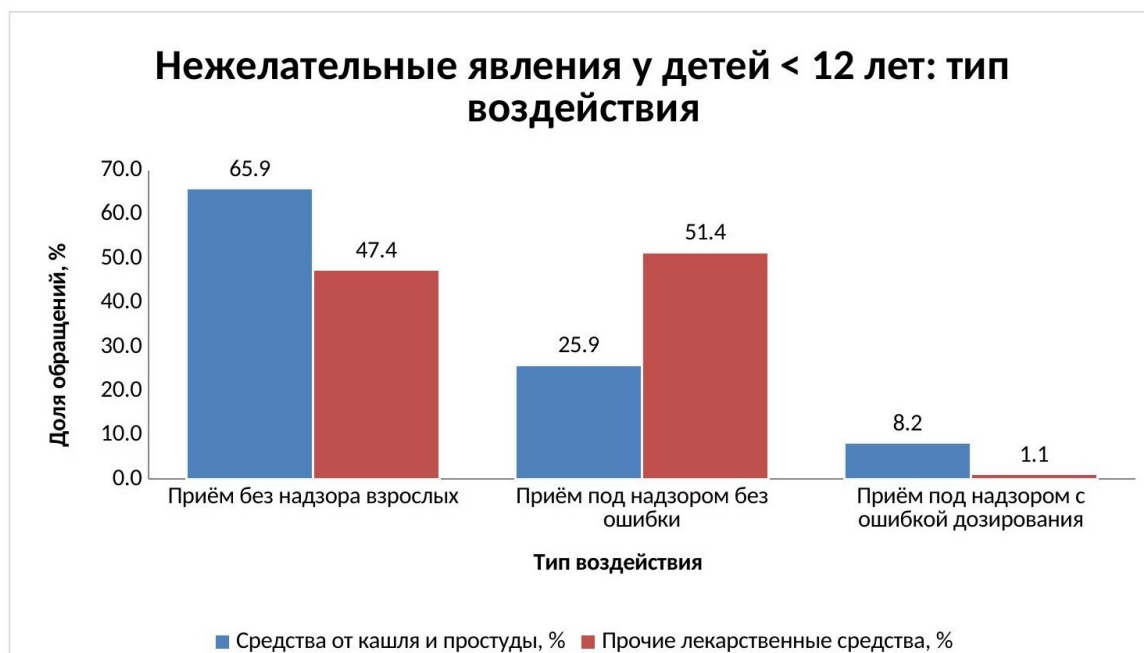


Диаграмма 1. Структура обращений в отделения неотложной помощи детей младше 12 лет по типу воздействия: средства от кашля и простуды в сравнении с прочими лекарственными средствами (NEISS-CADES, США, 2004–2005).

Два наблюдения имеют прямое практическое значение. Во-первых, две трети обращений (65,9%) обусловлены приёмом препарата ребёнком без надзора взрослых, тогда как для прочих лекарственных средств этот показатель составляет 47,4%. Причина очевидна: сиропы от кашля обладают привлекательным вкусом и цветом, хранятся не в запертых шкафах и воспринимаются родителями как безопасные. Во-вторых, доля обращений, связанных с документированной ошибкой дозирования, при использовании средств от кашля и простуды в семь с половиной раз выше, чем для остальных препаратов (8,2% против 1,1%). Это указывает на системный дефект: инструкции по применению для детей раннего возраста долгое время не содержали конкретных дозировок, направляя родителей к врачу.

Регуляторные меры дали измеримый эффект. После добровольного изъятия с рынка препаратов, маркированных для детей грудного возраста, в октябре 2007 года число обращений в отделения неотложной помощи по поводу нежелательных явлений существенно снизилось [9], и эта тенденция сохранилась после последующего пересмотра маркировки [10]. Данный опыт представляет собой один из наиболее убедительных примеров эффективности регуляторного вмешательства в области лекарственной безопасности детей.

Следует подчеркнуть, что приведённые оценки заведомо занижают истинное бремя: система надзора не учитывает обращения в токсикологические центры, амбулаторные визиты и летальные исходы вне стационара. Систематический обзор нежелательных реакций у детей подтверждает существенную частоту этой проблемы в целом по педиатрической популяции [28].

Ошибки дозирования жидких лекарственных форм

Жидкие лекарственные формы, доминирующие в педиатрии, создают самостоятельный источник риска — необходимость объёмного отмеривания дозы родителем. Масштаб проблемы был количественно оценён в рандомизированном контролируемом эксперименте с участием 2110 родителей детей в возрасте до 8 лет, каждый из которых отмерял девять доз с использованием мерного стаканчика и двух шприцев [11]. Результаты представлены на диаграмме 2.



Диаграмма 2. Частота ошибок дозирования жидких лекарственных форм родителями детей в возрасте до 8 лет (рандомизированный контролируемый эксперимент, n = 2110).

Ошибку хотя бы в одном измерении допустили 84,4% родителей, а грубую ошибку — превышение дозы более чем вдвое — 21,0%. В среднем ошибочными оказались 25,3% всех попыток измерения, причём 68% ошибок представляли собой передозировку, а не недостаточную дозу. Ключевое практическое наблюдение состоит в том, что мерный стаканчик оказался наименее точным инструментом: вероятность ошибки при его использовании была в 4,6 раза выше, чем при использовании орального шприца (скорректированное отношение шансов 4,6; 95% доверительный интервал 4,2–5,1), и различие было наиболее выражено для малых доз [11].

Из этих данных следует конкретное и легко выполнимое вмешательство: отпуск жидких педиатрических форм должен сопровождаться оральным шприцем с миллилитровой градуировкой, а доза должна назначаться исключительно в миллилитрах. Использование бытовых ложек и мерных стаканчиков для малых объёмов следует рассматривать как недопустимую практику.

Немедикаментозные подходы и место мёда

Поскольку доказательная база безрецептурных противокашлевых средств у детей отсутствует, а потенциал вреда документирован, рациональная тактика смещается в сторону немедикаментозных мер: адекватной гидратации, увлажнения воздуха, промывания полости носа физиологическим раствором и, что не менее важно, объяснения родителям самоограничивающегося характера острого кашля.

Единственным средством с положительной, хотя и ограниченной, доказательной базой у детей старше одного года является мёд. Кокрейновский обзор показал, что мёд, вероятно, уменьшает выраженность и частоту кашля и улучшает сон ребёнка по сравнению с отсутствием лечения и плацебо, а по ряду показателей — не уступает дифенгидрамину [29]; в прямом сравнительном исследовании мёд превосходил декстрометорфан и отсутствие лечения по влиянию на ночной кашель [21]. Критически важное ограничение: мёд абсолютно противопоказан детям первого года жизни в связи с риском младенческого ботулизма.

При хроническом кашле принципиально иная тактика: симптоматическая терапия неприемлема, требуется установление причины в соответствии с диагностическими алгоритмами [30]. Кашель длительностью более четырёх недель у ребёнка — показание к обследованию, а не к назначению противокашлевого средства.

Практические рекомендации

На основании проведённого анализа могут быть сформулированы следующие положения. Детям младше 4 лет безрецептурные средства от кашля и простуды применять не следует; в возрасте 4–6 лет их применение допустимо только по назначению врача. Кодеин и другие опиоидные противокашлевые средства не должны использоваться при кашле у детей ни в каком возрасте. Антигистаминные препараты первого поколения, и в особенности прометазин, противопоказаны детям раннего возраста. Комбинированные препараты следует избегать в пользу монокомпонентных средств с проверяемым составом.

Организационные меры не менее важны: доза должна назначаться в миллилитрах и на килограмм массы тела; каждая жидкая форма должна отпускаться с оральным шприцем; при сборе

анамнеза необходимо активно расспрашивать о безрецептурных препаратах и растительных средствах; препараты должны храниться в местах, недоступных для детей, с использованием упаковки, защищённой от вскрытия ребёнком. Для системы здравоохранения Республики Узбекистан приоритетными представляются три направления: ограничение безрецептурного отпуска комбинированных средств для детей младшего возраста, включение обязательного оснащения жидких педиатрических форм дозирующим устройством в требования к упаковке и проведение образовательных кампаний для родителей, поскольку основной механизм вреда — приём без надзора — устраняется именно поведенческими и инженерными, а не фармакологическими средствами.

Ограничения исследования

Основной массив количественных данных получен в системе здравоохранения США, где структура потребления безрецептурных средств отличается от принятой в Центральной Азии, что ограничивает прямую переносимость оценок. Системы надзора за нежелательными явлениями фиксируют лишь часть случаев и не позволяют рассчитать частоту на популяцию экспонированных детей. Данные об эффективности получены преимущественно в исследованиях с малым размером выборки и высоким уровнем плацебо-ответа, характерным для кашля. Наконец, локальные эпидемиологические данные о частоте применения и нежелательных реакциях этих препаратов у детей в Республике Узбекистан отсутствуют, что определяет направление дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ позволяет сформулировать несколько выводов. Во-первых, соотношение польза/риск лекарственной терапии острого кашля у детей является неблагоприятным: эффективность безрецептурных средств не подтверждена систематическими обзорами, тогда как потенциал вреда документирован данными национального надзора. Во-вторых, биологической основой этого дисбаланса служат возрастные особенности фармакокинетики — разнонаправленный онтогенез изоферментов цитохрома P450, незрелость почечной элиминации и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера, — которые делают линейный пересчёт взрослых доз принципиально недопустимым.

В-третьих, наиболее тяжёлые исходы связаны с фармакогенетически детерминированной непредсказуемостью: у ультрабыстрых метаболизаторов CYP2D6 стандартная доза кодеина приводит к образованию токсических концентраций морфина, что послужило основанием для введения FDA и ЕМА прямых противопоказаний. В-четвёртых, значительная часть вреда имеет не фармакологическую, а организационную природу: две трети обращений в отделения неотложной помощи обусловлены приёмом препарата без надзора взрослых, а 84,4% родителей допускают ошибки при отмеривании жидкой лекарственной формы, причём мерный стаканчик повышает вероятность ошибки в 4,6 раза по сравнению с оральным шприцем.

Из этого следует, что наибольший прирост безопасности достигается не изменением фармакотерапии, а инженерными и образовательными мерами: обязательным дозирующим устройством, назначением дозы в миллилитрах, защищённой упаковкой и информированием родителей о самоограничивающемся характере острого кашля. Приоритет немедикаментозных подходов, с возможным применением мёда у детей старше одного года, и отказ от опиоидных противокашлевых, седативных антигистаминных и комбинированных препаратов у детей младшего возраста представляют собой наиболее обоснованную клиническую стратегию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vernacchio, L., Kelly, J. P., Kaufman, D. W., & Mitchell, A. A. (2008). Cough and cold medication use by US children, 1999–2006: Results from the Slone Survey. *Pediatrics*, 122(2), e323–e329. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0498>
2. Smith, S. M., Schroeder, K., & Fahey, T. (2014). Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(11), CD001831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub5>
3. Schroeder, K., & Fahey, T. (2002). Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*, 86(3), 170–175. <https://doi.org/10.1136/adc.86.3.170>
4. Schaefer, M. K., Shehab, N., Cohen, A. L., & Budnitz, D. S. (2008). Adverse events from cough and cold medications in children. *Pediatrics*, 121(4), 783–787. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3638>
5. Centers for Disease Control and Prevention. (2007). Infant deaths associated with cough and cold medications — Two states, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 56(1), 1–4. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5601a1.htm>

6. Sharfstein, J. M., North, M., & Serwint, J. R. (2007). Over the counter but no longer under the radar — Pediatric cough and cold medications. *New England Journal of Medicine*, 357(23), 2321–2324. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0707400>
7. World Health Organization. (2017). Medication without harm: WHO global patient safety challenge. World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>
8. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., & Kauffman, R. E. (2003). Developmental pharmacology — Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157–1167. <https://doi.org/10.1056/NEJMr035092>
9. Shehab, N., Schaefer, M. K., Kegler, S. R., & Budnitz, D. S. (2010). Adverse events from cough and cold medications after a market withdrawal of products labeled for infants. *Pediatrics*, 126(6), 1100–1107. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1839>
10. Hampton, L. M., Nguyen, D. B., Edwards, J. R., & Budnitz, D. S. (2013). Cough and cold medication adverse events after market withdrawal and labeling revision. *Pediatrics*, 132(6), 1047–1054. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2236>
11. Yin, H. S., Parker, R. M., Sanders, L. M., Dreyer, B. P., Mendelsohn, A. L., Bailey, S., Patel, D. A., Jimenez, J. J., Kim, K.-Y. A., Jacobson, K., Smith, M. C. J., Hedlund, L., Meyers, N., McFadden, T., & Wolf, M. S. (2016). Liquid medication errors and dosing tools: A randomized controlled experiment. *Pediatrics*, 138(4), e20160357. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0357>
12. Hines, R. N. (2008). The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacology & Therapeutics*, 118(2), 250–267. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.02.005>
13. Anderson, B. J., & Holford, N. H. G. (2008). Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 303–332. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094708>
14. Zhou, Y., Ingelman-Sundberg, M., & Lauschke, V. M. (2017). Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: A meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(4), 688–700. <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
15. Gaedigk, A., Ingelman-Sundberg, M., Miller, N. A., Leeder, J. S., Whirl-Carrillo, M., & Klein, T. E. (2018). The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature database. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(3), 399–401. <https://doi.org/10.1002/cpt.910>
16. Ciszewski, C., Madadi, P., Phillips, M. S., Lauwers, A. E., & Koren, G. (2009). Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 827–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0904266>
17. Kelly, L. E., Rieder, M., van den Anker, J., Malkin, B., Ross, C., Neely, M. N., Carleton, B., Hayden, M. R., Madadi, P., & Koren, G. (2012). More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics*, 129(5), e1343–e1347. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2538>
18. European Medicines Agency. (2015a). Codeine-containing medicinal products for the treatment of cough and cold in children: Article 31 referral. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/codeine-containing-medicinal-products-treatment-cough-and-cold-children>
19. U.S. Food and Drug Administration. (2017). FDA drug safety communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
20. Crews, K. R., Monte, A. A., Huddart, R., Caudle, K. E., Kharasch, E. D., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Leeder, J. S., Callaghan, J. T., Samer, C. F., Klein, T. E., Haidar, C. E., Van Driest, S. L., Ruano, G., Sangkuhl, K., Cavallari, L. H., Müller, D. J., Prows, C. A., Nagy, M., ... Skaar, T. C. (2021). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(4), 888–896. <https://doi.org/10.1002/cpt.2149>
21. Paul, I. M., Beiler, J., McMonagle, A., Shaffer, M. L., Duda, L., & Berlin, C. M. (2007). Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161(12), 1140–1146. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.12.1140>
22. Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMr041867>

23. Bryner, J. K., Wang, U. K., Hui, J. W., Bedodo, M., MacDougall, C., & Anderson, I. B. (2006). Dextromethorphan abuse in adolescence: An increasing trend, 1999–2004. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 160(12), 1217–1222. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.12.1217>
24. Starke, P. R., Weaver, J., & Chowdhury, B. A. (2005). Boxed warning added to promethazine labeling for pediatric use. *New England Journal of Medicine*, 352(25), 2653. <https://doi.org/10.1056/NEJM2005062335252522>
25. European Medicines Agency. (2024). EMA confirms measures to minimise the risk of serious side effects with medicines containing pseudoephedrine. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-medicines-containing-pseudoephedrine>
26. European Medicines Agency. (2015b). Ambroxol and bromhexine expectorants: Safety information to be updated (EMA/130676/2015). European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ambroxol-bromhexine>
27. Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American Family Physician*, 76(3), 391–396. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0801/p391.html>
28. Smyth, R. M. D., Gargon, E., Kirkham, J., Cresswell, L., Golder, S., Smyth, R., & Williamson, P. (2012). Adverse drug reactions in children — A systematic review. *PLOS ONE*, 7(3), e24061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024061>
29. Oduwale, O., Udoh, E. E., Oyo-Ita, A., & Meremikwu, M. M. (2018). Honey for acute cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4), CD007094. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007094.pub5>
30. Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Irwin, R. S., & CHEST Expert Cough Panel. (2020). Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 158(1), 303–329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>