

Zbigniew Doniec¹, Agnieszka Mastalerz-Migas², Katarzyna Krenke³, Henryk Mazurek⁴, Przemysław Bieńkowski^{5,6}

¹Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

⁵Katedra i Klinika Psychiatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ

Rekomendacje opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Streszczenie

Kaszel jest najczęstszym objawem chorób układu oddechowego, a odruch kaszlowy jednym z podstawowych fizjologicznych mechanizmów ułatwiających oczyszczanie dróg oddechowych. Kryterium czasu trwania pozwala wyróżnić kaszel ostry i przewlekły. Ze względu na charakter kaszel dzielimy na suchy i produktywny (mokry). W pracy autorzy przeanalizowali postępowanie diagnostyczne u dzieci z kaszlem ostrym i przewlekłym, uwzględniając odrębności badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badań dodatkowych. Określono wskazania do stosowania leków przeciwkaszlowych, wskazując na skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa leków o działaniu obwodowym (lewodropropizyna) oraz problem działań niepożądanych i ryzyka nadużywania leków o działaniu ośrodkowym. W grupie leków mukoaktywnych erdoestina wykazuje korzystny, wielokierunkowy zakres aktywności w leczeniu kaszlu produktywnego. Zwrócono uwagę na ograniczone zastosowanie preparatów pochodzenia roślinnego z uwagi na brak jednoznacznie udowodnionej skuteczności. Autorzy określili również sposób postępowania w przypadku kaszlu w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego u dzieci do 2. roku życia.

Słowa kluczowe

kaszel ostry u dzieci, kaszel przewlekły u dzieci, leczenie kaszlu, leki przeciwkaszlowe, leki mukoaktywne, mukolityki

Abstract

Cough is the most common symptom of respiratory tract diseases and the cough reflex is one of the basic physiological mechanisms, facilitating the airway clearance. The criterion for the duration of cough allows to distinguish acute and chronic cough. Based on the nature of cough, it is divided into dry cough and productive (wet) cough. In this paper the authors analyzed the diagnostic procedure in children with acute and chronic cough, taking into account differences in medical history, physical examination and additional tests. Indications for the use of antitussives have been defined, pointing at efficacy and a favorable safety profile of drugs with peripheral mode of action (laevodropropizine), as well as the problem of side effects and the risk of excessive use of centrally acting drugs. In the treatment of productive cough, in the group of expectorants erdoestina shows a beneficial in therapy, multidirectional spectrum of activity. Attention was paid to the limited use of herbal formulations, due to the lack of clear evidence of their efficacy. The authors have also identified a method of treatment in case of cough associated with an acute respiratory infections in children under two years of age.

Key words

acute cough in children, chronic cough in children, treatment of cough, antitussives, mucoactive treatment, mucolytics

1. Definicja i patomechanizm

Kaszel to mimowolny odruch lub wywołany świadomie wyciężony manewr wydechowy polegający na nagłym wydalaniu powietrza z dolnych dróg oddechowych, którego celem jest usunięcie zalegającej wydzieliny lub ciała obcego. Można go określić jako trójfazowy akt motoryczny, rozpoczynający się wdechem (faza wdechowa), z następczym wzmożonym wysiłkiem wydechowym przy zamkniętej nagłośni (faza sprężania), po czym następuje gwałtowny wyrzut powietrza z dróg oddechowych (faza wyrzutowa) [1].

Odruch kaszlowy jest jednym z podstawowych fizjologicznych mechanizmów ułatwiających oczyszczanie dróg oddechowych. Powstaje w odpowiedzi na drażnienie receptorów zlokalizowanych w gardle, krtani oraz oskrzelach. W powstawaniu odruchu biorą udział włókna nerwu błędnego, a także nerwu trójdzielnego, językowo-gardłowego i krtaniowego górnego. Impulsy motoryczne są doprowadzone do efektorów za pośrednictwem nerwu krtaniowego wstecznego oraz nerwów rdzeniowych [2, 3].

2. Klasyfikacja kaszlu

Istnieje kilka podziałów pozwalających scharakteryzować kaszel. W praktyce najbardziej przydatny jest podział według czasu utrzymywania się objawu, który pozwala na wstępne zróżnicowanie potencjalnych przyczyn dolegliwości.

Kryterium czasu trwania pozwala wyróżnić [4]:

- kaszel ostry – trwający do 3 tygodni,
- kaszel przewlekły – nie ma jednoznacznie zdefiniowanych ram czasowych pozwalających sklasyfikować kaszel jako przewlekły, opublikowane definicje określają dolną granicę czasu trwania kaszlu przewlekłego na 3–12 tygodni [5].

Ponadto niektóre klasyfikacje uwzględniają kaszel podostry, trwający 3–8 tygodni (najczęściej kaszel poinfekcyjny).

Najczęstsze przyczyny ostrego i przewlekłego kaszlu u dzieci przedstawiono w tabeli 1.

Ze względu na charakter wyróżniamy:

- kaszel suchy,
- kaszel produktywny (mokry).

Podział ten jest szczególnie ważny z uwagi na dobór odpowiedniego leczenia.

3. Diagnostyka

3.1. Diagnostyka kaszlu ostrego

- Badanie podmiotowe [5–9]

Szczegółowo zebrany wywiad pozwala w wielu przypadkach na ustalenie przyczyny ostrego kaszlu, a w sytuacjach wymagających poszerzenia diagnostyki pomaga ograniczyć liczbę niezbędnych badań diagnostycznych.

Dane z wywiadu pomocne w diagnostyce przyczyn ostrego kaszlu u dzieci:

- » Wiek dziecka

Grupą wiekową, której należy poświęcić szczególną uwagę, są noworodki i niemowlęta do 3. miesiąca życia. Najmłodsze dzieci z kaszlem zawsze wymagają konsultacji lekarskiej. W diagnostyce różnicowej kaszlu u dzieci w okresie noworodkowym należy koniecznie uwzględnić wady wrodzone (m.in. przetoki tchawiczo-oskrzelowe, rozszczep podniebienia). W kolejnych tygodniach życia można się spodziewać pierwszych objawów refluksu żołądkowo-przełykowego. Wśród infekcyjnych przyczyn kaszlu duże znaczenie mają swoiste dla tego wieku patogeny, tj. *Chlamydia trachomatis*.

- » Okoliczności pojawienia się kaszlu

- Ostre objawy infekcyjne u osób mających bliski kontakt z dzieckiem mogą przemawiać

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny ostrego i przewlekłego kaszlu u dzieci [6]

Kaszel ostry	Kaszel przewlekły
<ul style="list-style-type: none"> • infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych (głównie wirusowe) • astma • zapalenia płuc i powikłania zapaleń płuc • ciało obce w drogach oddechowych • odma • przewlekłe choroby płuc i wrodzone wady układu oddechowego (objaw wstępny) 	<ul style="list-style-type: none"> • nieswoisty kaszel poinfekcyjny • zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych • astma • przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli • rozstrzenie oskrzeli • mukowiscydoza • wady wrodzone • zespół nieruchomych rzęsek • dysplazja oskrzelowo-płucna • ciało obce w drogach oddechowych • refluks żołądkowo-przełykowy i jego pozaprzełykowa manifestacja – refluks krtaniowo-gardłowy (LPR) • śródmiąższowe choroby płuc • narażenie na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia • kaszel nawykowy, psychogeny

- za tym, iż przyczyną kaszlu jest zakażenie wirusowe. Spośród patogenów bakteryjnych należy brać pod uwagę bakterie atypowe, pałeczki krztuśca lub parakrztuśca. Mało prawdopodobne jest natomiast zakażenie bakteriami typowymi.
- Wystąpienie kaszlu po narażeniu na alergeny, zimne powietrze, wysiłek fizyczny sugeruje rozpoznanie astmy.
 - Epizod nagłego kaszlu i krztuszenia może wskazywać na aspirację ciała obcego, a kaszel w trakcie lub po posiłku na aspirację pokarmu.
 - Kaszel poprzedzony ostrym bólem w klatce piersiowej wymaga diagnostyki w kierunku odmy opłucnej.
 - » Charakterystyka kaszlu
 - Kaszel suchy jest typowy dla takich przyczyn, jak astma, początkowa faza infekcji, ciało obce, odma.
 - Kaszel produktywny jest charakterystyczny dla zakażeń układu oddechowego. Jeśli dziecko odkrztusza wydzielinę, pomocne jest ustalenie, czy ma ona charakter ropny (zakażenie) i czy zawiera domieszkę krwi (zakażenie, gruźlica, krwawienie pęcherzykowe).
 - Szczególne rodzaje kaszlu:
 - kaszel szczekający – ostre zapalenie krtani,
 - uporczywe napady kaszlu z charakterystycznym „pianiem”, często prowadzące do wymiotów – krztusiec.
 - » Pora roku i dnia, w których występuje kaszel
 - Sezonowości objawów można się spodziewać w przypadku astmy.
 - Kaszel występujący lub nasilający się w pozycji leżącej (w nocy) sugeruje zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych lub refluks żołądkowo-przełykowy.
 - Kaszel dominujący nad ranem może sugerować astmę.
 - » Reakcja na podawane leki
 - Poprawa po lekach rozszerzających oskrzela i próbie leczenia glikokortykosteroidami sugeruje astmę.
 - » Obecność objawów dodatkowych
 - Objawy infekcji górnych dróg oddechowych, tj. katar, ból gardła, oraz wysypki skórne mogą wystąpić w przebiegu zakażeń wirusowych.
 - Objawy atopowego zapalenia skóry i alergicznego nieżytu nosa często towarzyszą astmie oskrzelowej.
 - Objawy ze strony innych narządów, m.in. zapalenie stawów, objawy neurologiczne, zaburzenia hematologiczne, mogą towarzyszyć kaszlowi w przebiegu zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*.
 - Badanie przedmiotowe [5–9]
- Elementy badania przedmiotowego, na które należy zwrócić szczególną uwagę u dziecka z ostrym kaszlem:
- » stan ogólny dziecka,
 - » obecność gorączki,
 - » przedmiotowe wykładniki duszności i stopień jej nasilenia (liczba oddechów/minutę, objawy uruchomienia dodatkowych mięśni oddechowych, tachykardia),
 - » obecność świstu słyszalnego podczas oddychania, który może wskazywać na astmę, ciało obce lub wadę wrodzoną układu oddechowego,
 - » odgłos opukowy – odgłos nadmiernie jawny jest typowy dla aspiracji ciała obcego, rozdęcia z innych przyczyn, odmy, niektórych wad układu oddechowego, natomiast odgłos stłumiony – dla zapalenia płuc, niektórych wad układu oddechowego, niedodmy wywołanej ciałem obcym lub innymi przyczynami oraz płynu w jamie opłucnej,
 - » dodatkowe zjawiska osłuchowe – trzeszczenia mogą wskazywać na zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, choroby śródmiąższowe płuc, świsty – na astmę, ciało obce, wady wrodzone, furczenia zaś – na zaleganie wydzieliny w drogach oddechowych, np. w przebiegu zapalenia oskrzeli,
 - » objawy ze strony innych narządów i układów towarzyszące ostremu kaszlowi (wysypki skórne – infekcje wirusowe, objawy alergicznego nieżytu nosa – astma).
 - Badania diagnostyczne [5–9]
- U większości dzieci z ostrym kaszlem badania dodatkowe nie są wymagane, gdyż najczęstszą przyczyną ostrego kaszlu są wirusowe infekcje układu oddechowego. Rola badań dodatkowych jest ograniczona do wybranych sytuacji klinicznych (tab. 2).

3.2. Diagnostyka kaszlu przewlekłego

- Badanie podmiotowe [5–11]

Dane z wywiadu pomocne w diagnostyce przyczyn przewlekłego kaszlu u dzieci:

- » Wiek dziecka

Przewlekły kaszel rozpoczynający się w okresie noworodkowym i wczesniemowlęcym wymaga

Tabela 2. Badania diagnostyczne i wskazania do ich wykonania w diagnostyce ostrego kaszlu [5–9]

Badanie diagnostyczne	Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> zdjęcie RTG klatki piersiowej 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie płuc – wątpliwości co do rozpoznania, ciężki przebieg kliniczny choroby, brak poprawy lub pogorszenie po leczeniu, podejrzenie powikłań zapalenia płuc podejrzenie aspiracji ciała obcego – zdjęcie wykonane na wydechu wykazujące pułapkę powietrzną zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania podejrzenie odmy ciężka duszność w przebiegu astmy – podejrzenie powikłań (odma, niedodma)
<ul style="list-style-type: none"> spirometria próba rozkurczowa testy prowokacji oskrzeli stężenie NO w powietrzu wydychanym diagnostyka alergii 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie astmy – duszność wydechowa, kaszel, świszczący oddech, szczególnie po narażeniu na alergeny, zimne powietrze, wysiłek fizyczny. Wywiad rodzinny i współwystępowanie atopowego zapalenia skóry, alergicznego nieżytu nosa zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania astmy
<ul style="list-style-type: none"> bronchoskopia 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie aspiracji ciała obcego – epizod zachłyśnięcia, nagły kaszel, krztuszenie się. Jeśli nie było świadków zdarzenia, aspirację należy podejrzewać, gdy wystąpi nagły kaszel, świsty szczególnie słyszalne na ograniczonym obszarze klatki piersiowej, objawy rozdęcia lub niedodmy. Prawidłowy obraz RTG nie wyklucza obecności ciała obcego w drogach oddechowych
<ul style="list-style-type: none"> badania mikrobiologiczne badania serologiczne PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ustalenie etiologii zakażeń układu oddechowego, które objawiają się ostrym kaszlem, jest wskazane w wyjątkowych sytuacjach, należy do nich diagnostyka w kierunku krztuśca (serologia, PCR), głównie w celu ograniczenia transmisji zakażenia
<ul style="list-style-type: none"> rozszerzone badania diagnostyczne w przypadku kaszlu u dzieci z innymi objawami sugerującymi chorobę przewlekłą (np. palce pałeczkowate, deformacje klatki piersiowej) 	<ul style="list-style-type: none"> patrz tabela 3

wykluczenia takich przyczyn, jak: wady wrodzone, w tym wady sprzyjające aspiracji (przetoka tchawiczo-przełykowa, rozszczep podniebienia), mukowiscydoza, zespół nieruchomych rzęsek, zakażenia układu oddechowego typowe dla tej grupy wiekowej. W każdym przypadku przewlekłego kaszlu u noworodków i niemowląt w pierwszych miesiącach życia konieczne jest przeprowadzenie pogłębionej diagnostyki jego przyczyn.

- » Wywiad rodzinny
 - Dla astmy typowe jest rodzinne występowanie chorób alergicznych.
 - Ze względu na sposób dziedziczenia wywiad rodzinny jest bardzo istotny w przypadku mukowiscydozy.
 - Zgony w okresie noworodkowym z powodu niewyjaśnionej niewydolności oddychania zdarzają się w rodzinach obciążonych zaburzeniami metabolizmu surfaktantu.
 - Przetrwale tachypnoë niemowląt także częściej występuje rodzinnie.
- » Utrata lub brak przyrostu masy ciała
 - Szereg przewlekłych schorzeń płuc przebiega z zaburzeniami przyrostu lub utratą masy ciała. W przypadku ciężkich postaci śród-

miąższowych chorób płuc wpływ na to ma duży wydatek energetyczny związany m.in. z przyspieszonym oddychaniem.

- U pacjentów z mukowiscydozą utrata lub brak przyrostu masy ciała są związane z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki i przewlekłymi zakażeniami.
- » Pora roku i dnia, w których występuje i nasila się kaszel
 - Sezonowość objawów związana z narażeniem na alergeny jest typowa dla astmy.
 - Kaszel w pozycji leżącej jest typowy dla zespołu kaszlu z górnych dróg oddechowych oraz refluksu żołądkowo-przełykowego.
 - Kaszel nasilający się nad ranem jest typowy dla astmy.
 - Kaszel produktywny występujący rano, po przebudzeniu jest charakterystyczny dla rozstrzeni oskrzeli i PBZO.
 - Ustąpienie kaszlu w czasie snu u dziecka kaszlącego w czasie czuwania może wskazywać na kaszel nawykowy, psychogeny.
- » Okoliczności, które towarzyszyły wystąpieniu kaszlu

- Kaszel, którego pojawienie pozostaje w związku czasowym z ostrą infekcją, może być spowodowany poinfekcyjną nadreaktywnością oskrzeli.
 - Kaszel w trakcie lub po jedzeniu wskazuje na możliwość aspiracji (przetoka tchawiczoprzełykowa, refluks żołądkowo-przełykowy).
 - Kaszel po przyjęciu pozycji leżącej jest typowy dla refluksu żołądkowo-przełykowego.
 - Wystąpienie kaszlu po narażeniu na alergeny stwierdza się w astmie i zapaleniu płuc z nadwrażliwości.
 - Należy zebrać bardzo dokładny wywiad dotyczący kontaktów przewlekłe kaszlących dzieci z chorymi na gruźlicę płuc.
 - » Charakterystyka kaszlu
 - Suchy kaszel jest typowy dla astmy i śródmiąższowych chorób płuc.
 - Kaszel produktywny jest typowy dla przewlekającego się bakteryjnego zapalenia oskrzeli, mukowiscydozy, zespołu nieruchomych rzęsek, rozstrzeni oskrzeli.
 - Charakterystyczne rodzaje kaszlu przewlekłego to m.in.: kaszel opisywany jako metaliczny – w przypadku tracheo- lub bronchomalacji, kaszel dudniący, nasilający się przy zwróceniu uwagi na dziecko – wskazuje na kaszel nawykowy, psychogeny.
 - » Wygląd odkrztuszonej plwociny
 - Ropny charakter sugeruje tło infekcyjne.
 - Domieszka krwi może świadczyć o zakażeniu, także gruźliczym, krwawieniu pęcherzykowym, nowotworach, niektórych wadach rozwojowych.
 - Odkrztuszanie materiału stanowiącego odlew drzewa oskrzelowego jest typowe dla plastycznego zapalenia oskrzeli.
 - » Objawy towarzyszące przewlekłemu kaszlowi (ze strony układu oddechowego i/lub objawy ogólnoustrojowe)
 - Dekstrokardia i objawy ze strony górnych dróg oddechowych wskazują na zespół nieruchomych rzęsek.
 - Zewnętrznydzielnicza niewydolność trzustki sugeruje mukowiscydozę.
 - Niewydolność nerek wskazuje na zapalenie naczyń z krwawieniem pęcherzykowym.
 - Choroby tkanki łącznej towarzyszą różnym postaciom chorób śródmiąższowych płuc.
 - » Występowanie objawów refluksu krtaniowo-gardłowego (wg punktowej skali RSI) [12]
 - Chrypka lub inne problemy głosowe
 - Chrząkanie
 - Uczucie nadmiaru śluzu lub spływ śluzu do gardła
 - Trudności z połykaniem pokarmów, płynów lub tabletek
 - Kaszel po jedzeniu lub po położeniu się
 - Duszność
 - Kaszel dokuczliwy, irytujący
 - Uczucie przeszkody w gardle, uczucie „ściśniętego gardła”
 - Zgaga, ból w klatce piersiowej, niestrawność, uczucie kwasu w gardle
- W celu uzyskania oceny punktowej pacjenta w ww. skali należy każdy z wymienionych objawów ocenić w skali punktowej 0–5, gdzie 0 oznacza, że problem nie występuje, a 5, że jest bardzo nasilony.
- » Wywiad w kierunku chorób predysponujących do wystąpienia przewlekłego kaszlu
- Występowaniu przewlekłego kaszlu sprzyjają m.in. choroby przebiegające z obniżonym napięciem mięśniowym czy niedobory odporności.
- » Ocena reakcji na podawane leki
- Poprawa po lekach rozszerzających oskrzela i próbie leczenia glikokortykosteroidami sugeruje astmę, natomiast po antybiotykach – tło infekcyjne przewlekłego kaszlu.
- » Przyjmowanie leków mogących wywoływać kaszel
- Wprowadzić problem ten występuje znacznie rzadziej niż u osób dorosłych, ale przyjmowanie leków z grupy inhibitorów konwertujących angiotensynę należy rozważać jako przyczynę przewlekłego kaszlu także u dzieci.
- » Informacje na temat biernego i czynnego palenia papierosów oraz narażenia na inne zanieczyszczenia powietrza
- Badanie przedmiotowe [5–11]
- Podobnie jak w przypadku ostrego kaszlu, także u dzieci z kaszlem przewlekłym należy ocenić stan ogólny, obecność objawów dodatkowych, m.in. stanów podgorączkowych i gorączki, duszności i stopnia jej nasilenia (liczba oddechów/minutę, objawy uruchomienia dodatkowych mięśni oddechowych, tachykardia), oraz przeprowadzić wnikliwe badanie przedmiotowe klatki piersiowej. Konieczne jest także zwrócenie uwagi na inne elementy badania przedmiotowego, które mogą okazać się pomocne w ustaleniu przyczyn przewlekłego kaszlu lub wskazywać na stopień zaawansowania choroby.
- » Brak przyrostu lub utrata masy ciała
- Jest to istotny objaw wskazujący na ciężkość procesu chorobowego.

» Deformacje klatki piersiowej

Mogą mieć charakter wrodzony i sprzyjać występowaniu chorób przebiegających z przewlekłym kaszlem, tj. zakażeń układu oddechowego, rozstrzeni oskrzeli, lub pojawić się w czasie trwania przewlekłej choroby układu oddechowego. Przykładem może być klatka piersiowa beczkowata, typowa dla schorzeń przebiegających z pułapką powietrzną, tj. zarostowego zapalenia oskrzelików, czy klatka piersiowa kurza spotykana wśród dzieci ze śródmiąższowymi chorobami płuc wieku niemowlęcego, szczególnie w przypadku mutacji genu ABCA3.

» Palce pałeczkowate

Są konsekwencją przewlekłego niedotlenienia i wskazują na długotrwały proces chorobowy (mukowiscydoza, rozległe rozstrzenie oskrzeli, choroby śródmiąższowe płuc).

» Dekstrokardia

Jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku zespołu nieruchomych rzęsek.

» Objawy chorób alergicznych

Objawy chorób alergicznych, tj. zmiany skórne o typie atopowego zapalenia skóry czy objawy alergicznego nieżytu nosa (obrzęk błony śluzowej nosa, poprzeczna bruzda u nasady nosa będąca konsekwencją pocierania nosa), zwiększają prawdopodobieństwo astmy jako przyczyny przewlekłego kaszlu.

» Obniżone napięcie mięśniowe

Obniżone napięcie mięśniowe w takich chorobach, jak zespół Downa czy choroby nerwowo-mięśniowe, wpływa na zmniejszenie skuteczności oczyszczania dróg oddechowych i sprzyja nawracającym i przewlekłym infekcjom układu oddechowego, a także aspiracji pokarmu do dróg oddechowych.

» Objawy ze strony górnych dróg oddechowych oraz uszu

Należy pamiętać, że przyczyną przewlekłego kaszlu może być np. ciało obce lub inne zmiany patologiczne w przewodzie słuchowym. Splywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła sugeruje rozpoznanie jednej z częstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u dzieci, jakim jest zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych.

• Badania diagnostyczne [5–11]

Najważniejsze badania wykorzystywane w diagnostyce przewlekłego kaszlu przedstawiono w tabeli 3. Należy pamiętać, że u części dzieci z przewlekłym kaszlem jego przyczynę stanowi więcej niż jedno schorzenie. Dlatego stwierdzenie jednej przyczyny kaszlu (zwłaszcza w przypadku nieskuteczności

leczenia ukierunkowanego na zwalczanie tej przyczyny) nie zwalnia z obowiązku diagnostyki w kierunku innych chorób mogących powodować przewlekły kaszel.

3.3. Czerwone flagi w diagnostyce kaszlu [13]

Charakter kaszlu:

- nagły początek z epizodem zakrztuszenia, podejrzenie aspiracji ciała obcego,
- nasilanie się objawów,
- kaszel u noworodka,
- mokry kaszel utrzymujący się ponad 3–4 tygodnie.

Objawy współistniejące:

- krwioplucie, zły stan zdrowia, utrata masy ciała, nocne poty,
- zaburzenia rozwoju,
- nawracające zapalenia płuc,
- duszność,
- problemy z połykaniem związane z deformacjami twarzoczaszki lub chorobami nerwowo-mięśniowymi.

4. Leczenie**4.1. Leczenie kaszlu suchego**

Wskazania do stosowania leków przeciwkaszlowych są bardzo ograniczone i dotyczą wyłącznie suchego, uporczywego kaszlu. Przy znacznym nasileniu suchego, nieproduktywnego kaszlu w przebiegu infekcji dróg oddechowych skuteczność znanych substancji o potencjalnym działaniu przeciwkaszlowym jest umiarkowana.

Interwencje nefarmakologiczne

W łagodzeniu kaszlu, oprócz unikania czynników drażniących, pomocne są inhalacje solą fizjologiczną (mogą łagodzić podrażnienie krtani). Zmniejszenie nasilenia kaszlu można uzyskać także, stosując olejki eteryczne. Wtarcie wazeliny z dodatkiem olejków eterycznych w skórę klatki piersiowej na 30 min przed snem zmniejszyło (w porównaniu z zastosowaniem samej wazeliny lub brakiem interwencji) nasilenie nocnego kaszlu w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego [14].

W niektórych badaniach leki przeciwkaszlowe nie miały przewagi nad placebo w postaci słodkiego syropu w zmniejszaniu nasilenia, częstości nocnego kaszlu i poprawie jakości snu u dzieci. Słodkie syropy niezawierające substancji farmakologicznie czynnych są bezpieczne, łagodzą podrażnienie śluzówki gardła i zmniejszają nasilenie kaszlu, zwłaszcza nocnego.

Tabela 3. Badania diagnostyczne wykorzystywane w przypadku przewlekłego kaszlu

Badania diagnostyczne	Wskazania
<ul style="list-style-type: none"> zdjęcie RTG klatki piersiowej 	<ul style="list-style-type: none"> podstawowe badanie obrazowe wskazane u wszystkich dzieci z przewlekłym kaszlem
<ul style="list-style-type: none"> tomografia komputerowa klatki piersiowej* 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność precyzyjnego określenia charakteru zmian widocznych na zdjęciu RTG objawy sugerujące przewlekłą chorobę płuc (przewlekły kaszel, duszność, tachypnoe, trzeszczenia, palce pałeczkowate) przy braku zmian w RTG klatki piersiowej (np. śródmiąższowe choroby płuc, rozstrzenie oskrzeli) ocena rozległości i dynamiki zmian w płucach w przebiegu chorób przewlekłych (rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, choroby śródmiąższowe)
<ul style="list-style-type: none"> badania czynnościowe układu oddechowego: <ul style="list-style-type: none"> spirometria próba rozkurczowa testy prowokacji oskrzeli stężenie NO w powietrzu wydychanym oscylacje wymuszone 	<ul style="list-style-type: none"> choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją oskrzeli
<ul style="list-style-type: none"> bodipyetyzmografia zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla 	<ul style="list-style-type: none"> choroby płuc przebiegające z zaburzeniami restrykcyjnymi (choroby śródmiąższowe płuc, wady układu oddechowego, mukowiscydoza) choroby śródmiąższowe płuc (diagnostyka, ocena stopnia zaawansowania)
<ul style="list-style-type: none"> bronchoskopia 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie ciała obcego w drogach oddechowych podejrzenie wad układu oddechowego pobranie materiału z dróg oddechowych w chorobach przebiegających z przewlekłym kaszlem (diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy, przewlekającego się bakteryjnego zapalenia oskrzeli), ustalenie czynnika etiologicznego zakażeń i kolonizacji w mukowiscydozie, zespole nieruchomych rzęsek, rozstrzeniach oskrzeli
<ul style="list-style-type: none"> 24-godzinna pH-metria lub 24-godzinna pH-metria z wielokanałowym pomiarem impedancji przełykowej, lub 24-godzinna pH-metria gardła z pomiarem również gazowej frakcji refluku 	<ul style="list-style-type: none"> objawy sugerujące chorobę refluksową przełyku podejrzenie refluku jako choroby współistniejącej i nasilającej przewlekły kaszel spowodowany innymi chorobami (np. astma) dodatni wynik ankiety wg skali RSI (powyżej 13 pkt)
<ul style="list-style-type: none"> badania alergologiczne (punktowe testy skórne, swoiste IgE) 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostyka astmy oskrzelowej i alergicznego nieżytu nosa
<ul style="list-style-type: none"> ustalenie etiologii zakażeń (posiew, badania serologiczne, PCR): <ul style="list-style-type: none"> plwocina, plwocina indukowana popłuczyny żołądkowe materiał pobrany w czasie bronchoskopii (wydzielina oskrzelowa, popłuczyny oskrzelowe, płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) 	<ul style="list-style-type: none"> diagnostyka gruźlicy, zakażeń w przebiegu mukowiscydozy, zespole nieruchomych rzęsek, rozstrzeniach oskrzeli
<ul style="list-style-type: none"> stężenie chlorków w pocie, badania genetyczne 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie mukowiscydozy
<ul style="list-style-type: none"> ocena ultrastruktury rzęsek w mikroskopie elektronowym, ruchomości rzęsek w mikroskopie kontrastowo-fazowym stężenie FeNO (badanie przesiewowe) 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie zespołu nieruchomych rzęsek
<ul style="list-style-type: none"> stężenie immunoglobulin i ich poszczególnych podklas w surowicy ocena subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepienia 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie zaburzeń odporności
<ul style="list-style-type: none"> konsultacja psychologiczna lub psychiatryczna 	<ul style="list-style-type: none"> podejrzenie kaszlu nawykowego, psychogenego

*Ze względu na specyfikę wieku dziecięcego tomografia komputerowa klatki piersiowej, szczególnie u najmłodszych dzieci, powinna być wykonywana w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorób płuc. Badania złe technicznie, a także wybór nieodpowiednich do problemu klinicznego parametrów badania często skutkuje koniecznością powtórzenia tomografii i niepotrzebnie naraża dziecko na dodatkowe dawki promieniowania jonizującego.

Miód podawany wieczorem wpływał na zmniejszenie nocnego kaszlu w przebiegu ostrej infekcji i lepszą jakość snu w stopniu większym niż placebo, brak interwencji lub difenhydramina. Efekt przeciwkaszlowy był porównywalny do dekstrometorfanu [15]. Miodu nie należy jednak podawać niemowlętom z uwagi na ryzyko botulizmu. Należy również unikać przedłużonego stosowania miodu ze względu na zagrożenie zdrowia jamy ustnej i uzębienia.

Leczenie farmakologiczne

Leki przeciwkaszlowe dzielimy na substancje o działaniu obwodowym oraz ośrodkowym [16–18].

1) Leki o działaniu obwodowym

Obwodowo działające leki przeciwkaszlowe dostępne na rynku polskim to pochodne dropropizyny.

- **Lewodropropizyna** – wykazuje aktywność przeciwkaszlową w mechanizmie hamowania czynności i wydzielania neuropeptydów z włókien C, będących składową łuku odruchowego kaszlu [19, 20]. Jest lewoskrętnym enancjomerem dropropizyny, do której ma zbliżone działanie, wykazuje jednak mniej działań niepożądanych [21]. Hamuje również skurcz oskrzeli wywołany histaminą, serotoniną i bradykininą. Skuteczność lewodropropizyny została dowiedziona w badaniach klinicznych z randomizacją [21, 22], niedawno opublikowanym dużym badaniu obserwacyjnym [23] i metaanalizie [24]. Lek ten ma bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Główne działania niepożądane to senność, występująca u ok. 5% stosujących go dzieci [21, 25], rzadziej odczyny skórne, zdarzenia żołądkowo-jelitowe i anafilaksja [26]. Ogólna liczba działań niepożądanych jest zdecydowanie mniejsza niż przy stosowaniu leków o działaniu centralnym [21–23]. Przeciwwskazania do jej stosowania u dzieci obejmują zespół zaburzeń ruchomości rzęsek. W Polsce lewodropropizyna jest zarejestrowana do stosowania po ukończeniu 2. roku życia [26].

2) Leki o działaniu ośrodkowym

Ośrodkowo działające leki przeciwkaszlowe mają niską skuteczność u dzieci i obarczone są większym ryzykiem działań niepożądanych niż leki działające obwodowo.

a) Nieopiodowe

- **Butamirat** – oprócz działania ośrodkowego wykazuje niewielkie działanie rozkurczające oskrzela. Objawy niepożądane występują rzadko (0,5–1%) i obejmują senność, nudności, wy-

mioty, biegunki i wysypki skórne. Lek w postaci kropli można stosować u dzieci już po 2. miesiącu życia [27].

- **Dekstrometorfan** – mechanizm działania polega na hamowaniu receptorów NMDA (dla N-metylo-D-asparagianu) aktywujących kanały wapniowe [28]. Siła działania przeciwkaszlowego jest nieco większa od kodeiny, jest też lepiej tolerowany przez pacjentów. Nie hamuje ośrodka oddechowego i wykazuje nieco mniejszy potencjał uzależniający [29]. W przypadku przedawkowania, niekiedy celowego, uwydatnia się ośrodkowe działanie leku. W pracy polskich autorów, gdzie średnia przyjmowana dawka wynosiła 539,25 mg (przy maksymalnej dobowej dawce dla osoby dorosłej nieprzekraczającej 120 mg), najczęściej zgłaszanymi objawami przedawkowania były iluzje wzrokowe (73,4%), uczucie przyspieszenia lub spowolnienia czasu (41,9%), uczucie opuszczenia własnego ciała (35,5%) i euforia (33,1%) [30]. W Polsce lek ten jest zarejestrowany do stosowania od 6. roku życia [31].

b) Opioidowe

- **Kodeina** – jest prolekiem aktywowanym przez znajdujący się w wątrobie układ enzymatyczny CYP2D6 do morfiny [32]. Działa na receptory opioidowe w ośrodku kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Podobnie jak morfina, podczas dłuższego stosowania może powodować uporczywe zaparcia i uzależnienie. Około 3% populacji Europy bardzo szybko metabolizuje kodeinę do morfiny, dzięki czemu po zastosowaniu pojedynczej dawki ilość morfiny w organizmie w krótkim czasie osiąga duże stężenia, mogące powodować skutki uboczne [33]. Przy przedawkowaniu może także powodować depresję ośrodka oddechowego, zwłaszcza u małych dzieci. Podobnie jak dekstrometorfan bywa używana jako substancja odurzająca [34]. Zarejestrowana jest do stosowania powyżej 12. roku życia [35].

4.2. Leczenie kaszlu produktywnego

Zaleganie wydzieliny jest skutkiem stymulacji wydzielania mucyn przez mediatory zapalenia oraz dysfunkcji nabłonka rzęskowego. **Leki mukooktywne** ułatwiają usunięcie nadmiaru wydzieliny i/lub normalizują wydzielanie śluzu w drogach oddechowych. Ze względu na mechanizm działania wyróżnia się:

- leki **sekretolityczne** (wykrztuśne) – ułatwiają usunięcie wydzieliny wskutek zwiększenia jej

nawodnienia i objętości oraz zmniejszenia lepkości lub na drodze odruchowej (podrażnienie nerwu błędnego),

- **mukoregulatory** – normalizują wydzielanie śluzu, przywracając prawidłowy skład i ilość wydzieliny,
- leki **mukolityczne** – zmniejszają lepkość wydzieliny. Klasyczne mukolityki rozbijają mostki dwusiarczkowe sieciujące glikoproteiny śluzu za pomocą grupy sulfhydrylowej – wolnej (acetylocysteina, karbocysteina, mesna) lub zblokowanej (erdosteina),
- leki **mukokinetyczne** – pobudzają transport śluzowo-rzęskowy, wywierając wpływ na pracę rzęsek.

Taki podział ma charakter umowny, gdyż niektóre leki wykazują jednocześnie kilka mechanizmów działania.

4.2.1. Leki sekretolityczne (wykrztuśne)

Leki wykrztuśne ułatwiają usunięcie wydzieliny wskutek zwiększenia jej nawodnienia i objętości oraz zmniejszenia lepkości. Takie działanie wykazuje również sól hipertoniczna. Na drodze odruchowej (nerw X) wydzielanie zwiększają środki drażniące błonę śluzową żołądka: olejki eteryczne, związki kreozotu, gwajafenezyna, emetyny, saponiny, kwas benzoowy. Korzeń wymiotnicy (*Radix ipecacuanhae*) zawierający alkaloid emetynę często powoduje nudności i wymioty. Mieszanki wyciągów roślinnych w postaci nalewki, z uwagi na zawartość alkoholu, nie powinny być podawane małym dzieciom.

- **Inhalacje soli hipertonicznej (3–7%)** działają osmotycznie, „ściągnając” wodę do światła dróg oddechowych, co zmniejsza lepkość płwociny i ułatwia ruch rzęsek. U części chorych nasilają kaszel, co do pewnego stopnia ułatwia ewakuację uwodnionej wydzieliny. Korzystny efekt obserwuje się w ciągu kilku minut po inhalacji. U chorych na astmę mogą wyzwać skurcz oskrzeli, w związku z czym wskazane jest podanie leku rozszerzającego oskrzela przed inhalacją soli. Sól hipertoniczna może być podawana przez dowolny typ inhalatora.
- **Gwajafenezyna** jest lekiem wykrztuśnym, eterową pochodną gwajakolu. Postulowane działanie tego związku ma obejmować zwiększenie objętości wydzieliny oskrzelowej oraz zmniejszenie jej lepkości, ponadto substancja ma wykazywać efekt przeciwkaszlowy. Dostępne w piśmiennictwie dane nie pozwalają jed-

nak jednoznacznie określić wpływu tego leku na kaszel [36–39]. Lek jest zarejestrowany dla pacjentów powyżej 6. roku życia w chorobach dróg oddechowych przebiegających z produkcją lepkiego śluzu.

4.2.2. Mukoregulatory (leki normalizujące wydzielanie śluzu)

Najsilniejsze działanie mukoregulujące ma karbocysteina. Wykazują je także leki z innych grup, np. makrolidy i glikokortykosteroidy, które działają pośrednio – hamując zapalenie w drogach oddechowych, w pewnym stopniu zmniejszają też wydzielanie śluzu. Leki antycholinergiczne zmniejszają objętość wydzieliny poprzez zahamowanie receptorów muskarynowych M3 komórek podśluzówkowych.

- **Karbocysteina** jest pochodną L-cysteiny. Wykazuje inny mechanizm działania niż pozostałe leki o zbliżonej budowie – zwiększa ilość sialomucyn w wydzielinie dróg oddechowych, dzięki czemu zmienia właściwości reologiczne śluzu [40]. Dodatkowo wykazuje aktywność antyoksydacyjną i przeciwzapalną [41, 42], a także działa synergistycznie z antybiotykami, zwiększając ich stężenie w treści oskrzelowej [43]. Zmniejsza również adhezję niektórych bakterii do nabłonka dróg oddechowych [44, 45]. Wykazuje korzystny wpływ na przebieg wysiękowego zapalenia ucha środkowego, znacznie zmniejszając ryzyko interwencji chirurgicznej [46]. Karbocysteina jest zarejestrowana dla pacjentów po 2. roku życia. Wśród wskazań rejestracyjnych znajdują się choroby układu oddechowego przebiegające z wytwarzaniem gęstej wydzieliny, a także zapalenie ucha środkowego.

4.2.3. Leki mukolityczne

Klasyczne mukolityki rozbijają mostki dwusiarczkowe sieciujące glikoproteiny śluzu za pomocą grupy sulfhydrylowej – wolnej (acetylocysteina, karbocysteina, mesna) lub zblokowanej (erdosteina).

- **Erdosteina** jest prolekiem, a aktywacja do formy aktywnej zachodzi w środowisku zaszadowym, dzięki czemu ograniczone jest niekorzystne działanie na warstwę śluzu w żołądku podczas pasażu leku przez przewód pokarmowy. Jak wykazały badania przeprowadzone w grupach dorosłych chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli, aktywny metabolit erdosteiny poprawia właściwości reologiczne płwociny, a także nasila klirens śluzowo-rzęskowy [47, 48]. W efekcie czas trwania kaszlu ulega skróceniu,

a płwocina szybciej się upłynnia i jest odkrztuszana bardziej efektywnie [47, 49, 50]. Korzystne działanie leku potwierdzono również w badaniach obejmujących pacjentów pediatrycznych chorujących na ostre infekcje dolnych dróg oddechowych [51, 52]. Aktywny metabolit erdosteiny za pośrednictwem grup tiolowych wpływa także na strukturę fimbrii bakterijnych, zmniejszając adhezję drobnoustrojów do komórek śluzówki i tym samym chroniąc przed rozwojem infekcji bakteryjnej [53]. Erdosteina wykazuje aktywność antyoksydacyjną oraz przeciwzapalną. Działanie takie zaobserwowano w badaniach *in vitro* [54]. Potwierdzono również istnienie tego mechanizmu u palaczy oraz chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [55, 56]. Ponadto erdosteina ma działanie mukoregulujące oraz poprawiające transport rzęskowy [57–62]. Wykazano również przewagę jednoczesnego stosowania antybiotyku i erdosteiny w leczeniu infekcji dróg oddechowych u dzieci nad stosowaniem wyłącznie antybiotykoterapii [51, 52]. Wykazano, że erdosteina zwiększa stężenie antybiotyku w płwocinie [63]. W badaniach nad przydatnością leku w terapii infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci nie udowodniono jego istotnego wpływu na przebieg tych infekcji [64].

Wskazania rejestracyjne erdosteiny obejmują infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych przebiegające z nieprawidłowym wydzielaniem śluzu oraz z zaburzeniami transportu śluzowo-rzęskowego. Lek jest dopuszczony do stosowania u pacjentów powyżej 2. roku życia.

- **N-acetylocysteina** zmniejsza lepkość oraz gęstość wydzieliny dróg oddechowych dzięki redukcji wiązań dwusiarczkowych w polipeptydach śluzu [65, 66]. Jednocześnie, poprawiając klirens śluzowo-rzęskowy, wpływa na zmniejszenie produkcji śluzu stymulowanej przez zakażenie bakteryjne [67]. Korzystny wpływ w tym zakresie wykazano zarówno podczas przewlekłej terapii [68], jak i w stosowaniu krótkotrwałym, podczas ostrej infekcji układu oddechowego [69]. Wśród dodatkowych mechanizmów działania należy również wspomnieć o obniżaniu przez ten lek zdolności bakterii (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) do adhezji do komórek nabłonka gardłowego [70]. W związku z obecnością grup tiolowych, N-acetylocysteina wykazuje aktywność antyoksydacyjną [71, 72]. Szeroki zakres efektów działania N-acetylocy-

steiny pozwala odnieść znaczące korzyści w leczeniu chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli – zmniejszenie nasilenia objawów i ułatwienie odkrztuszania upłynnionej wydzieliny [73], jak również zmniejszenie częstości zaostrzeń [74]. Przewlekła terapia pozwala uzyskać korzyści w zakresie czynności płuc: zaobserwowano poprawę FEV₁ i PEFR oraz zmniejszenie uczucia duszności [73]. Ponadto jest stosowana jako antidotum w zatruciu paracetamolem [75]. Lek jest dopuszczony do stosowania u pacjentów po 2. roku życia. Wskazania rejestracyjne obejmują choroby dróg oddechowych przebiegające z produkcją dużej ilości wydzieliny śluzowej i śluzowo-ropnej. Wśród wskazań znajduje się również leczenie niewydolności oddychania w przypadku długotrwałej wentylacji mechanicznej, terapia zapalenia zatok i wysiękowego zapalenia ucha środkowego.

- **Leki mukolityczne peptydowe** rozbijają gęsto spolimeryzowane cząstki DNA. Przykładem takiego mukolityku jest dornaza alfa, stosowana w leczeniu mukowiscydozy.

4.2.4. Leki mukokinetyczne

Leki o działaniu mukokinetycznym pobudzają transport śluzowo-rzęskowy i zmniejszają przyleganie śluzu. Oprócz leków wymienionych poniżej, działaniem tym charakteryzują się również β₂-mimetyki, które poprzez efekt rozszerzający oskrzela ułatwiają ewakuację wydzieliny, głównie w czasie kaszlu.

- **Bromheksyna** wykazuje aktywność mukolityczną i wykrztuśną. Mechanizm działania polega na depolimeryzacji łańcuchów mukopolisacharydowych, co prowadzi do zwiększenia objętości wydzieliny oraz zmniejszenia jej lepkości, w efekcie umożliwiając bardziej efektywne odkrztuszanie [76, 77]. Zaobserwowano korzystny wpływ leku na przebieg ostrego zapalenia zatok przynosowych u dzieci – stosowanie bromheksyny przyspiesza upłynnienie zalegającej wydzieliny, ułatwiając jej skuteczne usuwanie i skracając czas utrzymywania się objawów [78]. Stosowanie bromheksyny łącznie z antybiotykiem ma korzystny wpływ na przebieg choroby w porównaniu z samą antybiotykoterapią – stwierdzono szybsze ustępowanie objawów infekcji dolnych dróg oddechowych oraz większy odsetek wyleczeń podczas stosowania leczenia skojarzonego [79]. Istotną właściwością leku jest zwiększanie stę-

zenia antybiotyków w wydzielinie oskrzelowej [80]. Nasilone wydzielanie śluzu obserwowane po podaniu leku wymaga jednak dodatkowych działań – ćwiczeń oddechowych lub, zwłaszcza u małych dzieci, drenażu oskrzeli w celu skutecznej ewakuacji zalegającej treści. Wśród wskazań rejestracyjnych bromheksyny znajdują się ostre i przewlekłe choroby oskrzeli i płuc przebiegające z nadprodukcją śluzu. Lek jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów po 1. miesiącu życia (niektóre preparaty mają wyższy wiek rejestracji, m.in. w związku z dodatkiem alkoholu).

- **Ambroksol** jest metabolitem bromheksyny o silniejszym i dłuższym działaniu od substancji macierzystej. Wykazuje właściwości nie tylko mukokinetyczne, lecz także mukolityczne. Zmniejsza lepkość śluzu, poprawia transport śluzowo-rzęskowy, zmniejsza odczyn zapalny w drogach oddechowych oraz wpływa na skrócenie czasu trwania kaszlu [81–84]. Wykazano poza tym, że zwiększa stężenie antybiotyków w treści oskrzelowej [85–87]. Zaobserwowano również pozytywny wpływ tego leku w terapii wysiękowego zapalenia ucha środkowego – redukcję niedosłuchu, a także zauważalną poprawę w badaniu otoskopowym i rynoskopii [88]. Ambroksol wykazuje też inne właściwości: zwiększa produkcję surfaktantu, postuluje się ponadto efekt przeciwbólowy i znieczulający pastylek zawierających ten lek stosowanych w ostrym zapaleniu gardła [89]. Zaletą preparatu jest niski wiek rejestracyjny – lek jest dopuszczony do stosowania już u dzieci od 1. roku życia. Wskazania obejmują ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z odkrztuszaniem wydzieliny.

Leków mukoaktywnych nie należy podawać osobom ze zmniejszoną zdolnością odkrztuszania lub ze znacznym zwężeniem dróg oddechowych. Kontrowersyjne jest łączenie mukolityków i mukokinetyków z lekami przeciwkaszlowymi, bez względu na zalecany reżim czasowy – „na dzień”, „na noc”. Biorąc pod uwagę czas półtrwania ww. leków, nierzadko okazuje się, że maksymalne stężenie mukolityków występuje w momencie przyjmowania leku przeciwkaszlowego. Zastosowanie leków przeciwkaszlowych u dzieci z niektórymi chorobami neurologicznymi może uniemożliwiać odkrztuszanie rozrzedzonej wydzieliny. Skuteczność mukolityków i mukokinetyków zmniejszają również sole wapnia [90].

Podając leki mukolityczne i wykrztuśne, należy pamiętać o prawidłowym dawkowaniu, odpowiednim nawodnieniu pacjenta oraz rozważyć adekwatnie dobrane techniki fizjoterapii.

W leczeniu ostrego kaszlu towarzyszącego infekcji leki rozszerzające oskrzela nie są wskazane, z wyjątkiem dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem astmy.

4.3. Miejsce wybranych leków w terapii kaszlu

Glikokortykosteroidy wziewne

W amerykańskich wytycznych z 2006 r. dla dzieci z izolowanym suchym kaszlem poinfekcyjnym (po uprzednim wykluczeniu innej jego przyczyny) sugerowano krótkotrwałe podawanie wziewnych glikokortykosteroidów (200–800 µg/24 godz.) – przez 2–4 tygodni (do 12 tygodni). Za szczególne uzasadnienie przyjmowano obniżenie jakości życia chorego (lub rodziców). Ocena po zakończeniu terapii ułatwia różnicowanie z astmą (w przypadku której obserwuje się nawrót dolegliwości po przerwaniu leczenia). Najnowsza metaanaliza z 2013 r. [91] nie potwierdziła przydatności wziewnych glikokortykosteroidów w łagodzeniu kaszlu poinfekcyjnego, ale była oparta tylko na 2 średniej jakości pracach, uwzględniających 98 dzieci.

Leki przeciwhistaminowe i α-adrenomimetyki o działaniu ogólnoustrojowym

Połączenie leku przeciwhistaminowego I generacji z pseudoefedryną według wytycznych EPOS 2012 jest skuteczne w zwalczaniu suchego kaszlu w przebiegu ostrego zapalenia zatok przynosowych u dzieci powyżej 6. roku życia [92].

4.4. Leki roślinne w leczeniu kaszlu u dzieci

Aktualnie dostępnych jest wiele preparatów zawierających substancje roślinne, znajdujących zastosowanie w leczeniu kaszlu i innych objawów infekcji układu oddechowego. Preparaty te są sprzedawane jako leki, a także jako suplementy diety. W ich skład mogą wchodzić wyciągi z pojedynczych roślin, ale częściej zawierają połączone ekstrakty z różnych roślin, a niekiedy także syntetyczne substancje czynne. Chociaż preparaty te są bardzo powszechnie stosowane, to warto podkreślić, że wartość naukowa licznych publikacji mających na celu wykazanie ich skuteczności jest ograniczona. Tylko pojedyncze badania nie budzą wątpliwości metodycznych i były przeprowadzone z zachowaniem wysokich standardów, tzn. zastosowaniem kontroli placebo, randomizacji i metody podwójnie ślepej próby

[93]. Poniżej przedstawiono dane dotyczące kilku wybranych preparatów roślinnych stosowanych w leczeniu kaszlu u dzieci.

- **Wyciąg z liści bluszczu pospolitego** (*Hedera helix*) jest zalecany jako lek pomocniczy w leczeniu kaszlu w przebiegu infekcji układu oddechowego. Wśród wielu substancji czynnych zawartych w wyciągu z liści bluszczu najważniejszą rolę odgrywa hederyna mająca m.in. działanie sekretolityczne i rozszerzające oskrzela. Efekty kliniczne tego preparatu były przedmiotem szeregu badań klinicznych przeprowadzonych zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych. W 2011 r. opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa, którego celem była ocena skuteczności preparatów zawierających wyciąg z bluszczu pospolitego w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych [94]. Zidentyfikowano 10 publikacji, z których tylko w jednej uwzględniono grupę kontrolną. W pracy tej wykazano, że zastosowanie wyciągu z liści bluszczu pospolitego w połączeniu z tymiankiem skutkowało istotnym zmniejszeniem nasilenia oraz długości trwania kaszlu w porównaniu z placebo. Należy zaznaczyć, że badanie było przeprowadzone w grupie osób dorosłych [95]. Wnioski z pozostałych publikacji budzą liczne wątpliwości, m.in. dlatego, że skuteczność badanych preparatów nie była porównywana z placebo ani żadną inną substancją.
- **Wyciąg z korzenia pelargonii afrykańskiej** (*Pelargonium sidoides*) to preparat o potencjalnym działaniu immunomodulującym, antybakteryjnym i zmniejszającym przyleganie bakterii oraz wirusów do nabłonka dróg oddechowych [96]. W objawowym leczeniu infekcji układu oddechowego wykorzystywane są także właściwości mukoaktywne tego preparatu. Wyniki 10 badań z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, w których wyciągi z pelargonii porównane były z placebo lub innymi substancjami leczniczymi, były podstawą przeglądu systematycznego bazy Cochrane [96]. Trzy badania zostały przeprowadzone wśród dzieci. Uczestniczyło w nich 819 chorych z ostrym zapaleniem oskrzeli, a pierwszorzędowym punktem końcowym była długość trwania objawów, takich jak kaszel suchy i wilgotny oraz nadprodukcja wydzieliny. Na podstawie analizy badań wysunięto wniosek, że wyciąg z korzenia pelargonii afrykańskiej może być skuteczny w zmniejszeniu nasilenia objawów ostrego zapalenia

oskrzeli, jednak autorzy przeglądu podkreślają niską jakość dostępnych badań [97].

- **Jeżówka purpurowa** (*Echinacea purpurea*) wykorzystywana jest przede wszystkim w celu zapobiegania, ale także zmniejszania nasilenia objawów zakażeń układu oddechowego. Większość badań oceniających skuteczność tych preparatów dotyczyła różnych objawów przeziębienia i nie była skupiona na leczeniu kaszlu. Opublikowany w 2014 r. systematyczny przegląd piśmiennictwa bazy Cochrane nie wykazał skuteczności wyciągu z jeżówki w leczeniu przeziębienia, a jego wpływ na zapobieganie tym schorzeniom uznano za wątpliwy [98].
- **Tymianek pospolity** (*Thymus vulgaris*) wchodzi w skład różnych złożonych preparatów ziołowych wykorzystywanych w objawowym leczeniu schorzeń układu oddechowego. Przypisuje się mu m.in. działanie antybakteryjne, mukoaktywne i rozkurczające. Efektywność połączenia wyciągu z tymianku oraz bluszczu w łagodzeniu kaszlu wykazano w publikacji przytoczonej powyżej [95]. Istotnie statystycznie skrócenie długości trwania kaszlu po zastosowaniu wyciągu z tymianku w połączeniu z pierwioskiem wykazał Kemmerich [99]. Oba cytowane badania przeprowadzono z randomizacją i podwójnie ślełą próbą, ale uczestnikami były osoby dorosłe.
- **Porost islandzki** (*Lichen islandicus*) jest zalecany jako środek łagodzący objawy suchego kaszlu, bólu gardła i chrypy. Nie ma jednak badań, które w sposób wiarygodny wykazywałyby skuteczność kliniczną preparatów zawierających wyciąg z tej rośliny.

4.5. Bezpieczeństwo i ośrodkowe działania niepożądane leków przeciwkaszlowych

Wobec masowej dostępności wielu leków na kaszel bez recepty (*over-the-counter drug* – OTC) osobnej uwagi wymaga problem ośrodkowych działań niepożądanych oraz ryzyka nadużywania leków przeciwkaszlowych lub preparatów stosowanych tradycyjnie jako przeciwkaszlowe [100–102].

Jako typowe leki przeciwkaszlowe działające w mechanizmie ośrodkowym stosowane są od lat leki opioidowe penetrujące barierę krew–mózg, w tym kodeina oraz – zdecydowanie rzadziej – morfina. Sama kodeina jako substancja jest praktycznie pozbawiona aktywności opioidowej. U osób z wydajnym mechanizmem metabolicznym zależnym od izoenzymu 2D6 cytochromu P-450 kodeina jest metabolizowana w wątrobie do morfiny. U tych

osób można się spodziewać po podaniu kodeiny działań niepożądanych typowych dla opioidów, m.in.: sennaści, pogorszenia sprawności psychoruchowej, zwężenia źrenic, działania euforyzującego, zapaść, a po przedawkowaniu także depresji ośrodka oddechowego. Do działań niepożądanych opioidów, które mogą wystąpić po podaniu większych dawek kodeiny, należą też pokrzywka i świąd. Szczególnie wrażliwe na działanie kodeiny są noworodki i niemowlęta ze względu na niedojrzałość mechanizmów eliminacji kodeiny oraz jej metabolitów [101–103]. Kodeina jest popularnym składnikiem leków przeciwkaszlowych dostępnych bez recepty i zajmuje, niestety, wysoką pozycję wśród substancji wykorzystywanych przez osoby nieletnie niezgodnie z przeznaczeniem – często w mieszaninach z innymi lekami, w tym z dekstrometorfanem i preparatami przeciwhistaminowymi I generacji [101, 104, 105].

Do leków działających ośrodkowo w mechanizmie nieopiodowym należy dekstrometorfan, związek o złożonym mechanizmie działania przeciwkaszlowego, jednak z niewielkim lub żadnym udziałem receptorów opioidowych [106, 107]. Dekstrometorfan jest m.in. antagonistą receptorów glutaminianergicznych NMDA, które odpowiadają za przełączanie sygnału z włókien czuciowych nerwu błędnego (przewodzących doznania sensoryczne z dróg oddechowych) w ośrodku kaszlu zlokalizowanym w rdzeniu przedłużonym [106]. Receptory NMDA biorą udział w wielu innych procesach fizjologicznych w mózgowiu, w tym w procesach percepcji, powstawaniu śladów pamięciowych oraz w regulacji emocji i nastroju [108]. Blokowanie receptorów NMDA może wywoływać szereg działań niepożądanych ze strony układu nerwowego – od pogorszenia sprawności psychoruchowej, nadmiernego uspokojenia i zaburzeń pamięci po napady lęku, dezorientacji i objawy psychotyczne [104, 105, 108]. Podobnie jak kodeina, dekstrometorfan jest wykorzystywany jako substancja psychoaktywna przez osoby nieletnie, również w połączeniu z innymi lekami lub substancjami o działaniu narkotycznym [101, 105].

Również leki przeciwhistaminowe I generacji mogą wywoływać szereg działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym sennaść, pogorszenie sprawności psychoruchowej czy zaburzenia pamięci. W dużych dawkach starsze leki przeciwhistaminowe mogą indukować zaburzenia świadomości i halucynacje, związane – jak się wydaje – nie tyle z blokowaniem receptorów H₁, ile

z efektami cholinolitycznymi, czyli blokowaniem ośrodkowych, cholinergicznym receptorów muskarzynowych [109, 110].

Stosowanie lub zalecanie leków przeciwkaszlowych o działaniu ośrodkowym powinno być związane ze świadomością ryzyka działań niepożądanych, różniących się od tych występujących po lekach o obwodowym mechanizmie działania. Praktyka leczenia kaszlu za pomocą leków wywołujących efekty ośrodkowe powinna zawierać indywidualną ocenę sytuacji pacjenta, z uwzględnieniem takich czynników, jak: wiek, rodzaj wykonywanej pracy (np. konieczność jazdy samochodem, obsługa maszyn) czy indywidualne ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych. W przypadku jakichkolwiek sygnałów o kontakcie pacjenta z substancjami narkotycznymi należy ze zdwojoną ostrożnością zalecać leki zawierające dekstrometorfan lub kodeinę. Leki zawierające dekstrometorfan lub kodeinę nie powinny być dostępne dla nieletnich pacjentów w apteczkach domowych, co wymaga elementarnej edukacji adresowanej do rodziców i opiekunów [104, 105].

4.6. Leczenie kaszlu u dzieci poniżej 2. roku życia

Łagodzenie kaszlu wywołanego ostrymi zakażeniami układu oddechowego stanowi szczególnie problem u dzieci do 2. roku życia. Wynika to przede wszystkim z niedostatku badań klinicznych oraz braku leków objawowych, które posiadałyby rejestrację dla najmłodszych dzieci, a także obaw o możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych [111].

Postępowanie w przypadku kaszlu w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego u dzieci do 2. roku życia:

- Należy wyjaśnić opiekunom dziecka, że większość infekcji układu oddechowego u dzieci wywołanych jest przez wirusy, ma charakter samoograniczający się i nie wymaga leczenia, oraz podkreślić, że kaszel jest typowym objawem zakażeń układu oddechowego, ma charakter odruchu obronnego i ułatwia oczyszczanie dróg oddechowych z powstającej tam wydzieliny. Nie powinien być zatem rygorystycznie zwalczany.
- Choremu dziecku trzeba zapewnić zwiększoną podaż płynów.
- Należy zadbać o drożność nosa dziecka. Zapewni to możliwość oddychania drogą fizjologiczną i ograniczy sptywanie wydzieliny do dróg oddechowych, co prowokuje do kaszlu.

W tym celu można zastosować roztwory chloru sodowego w stężeniu fizjologicznym lub hipertoniczne (krople, spray), a następnie za pomocą aspiratora usuwać rozrzedzoną wydzielinę.

- Ważnym elementem postępowania jest odpowiednie nawilżenie błon śluzowych układu oddechowego poprzez zastosowanie nawilżaczy powietrza w pomieszczeniu, w którym przebywa dziecko i/lub nebulizacji z soli fizjologicznej.
- Dzieciom w 2. roku życia w celu zmniejszenia nasilenia kaszlu w nocy można podać przed snem 2,5 ml miodu [112]. Należy pamiętać, że miodu nie powinny spożywać dzieci w 1. roku życia z uwagi na możliwość wystąpienia botulizmu niemowlęcego. Formy przetrwalnikowe *Clostridium botulinum* mogą znajdować się w miodzie, a niedojrzała flora jelitowa niemowląt nie stanowi dostatecznej ochrony przed tymi bakteriami [15].
- Dzieciom poniżej 2. roku życia nie należy podawać leków objawowych stosowanych w zakażeniach układu oddechowego, tzw. leków OTC, do których zalicza się m.in. leki przeciwkaszlowe, mukoaktywne, przeciwhistaminowe, ze względu na brak udowodnionego działania w tej grupie wiekowej oraz duże ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych [113, 114].
- U dzieci gorączkujących należy zastosować leki obniżające temperaturę (Acetaminophen, ibuprofen) [115].

Podsumowanie – rekomendacje leczenia kaszlu u dzieci

1. Ze względu na małą skuteczność oraz możliwość wystąpienia poważnych objawów niepożądanych leki przeciwkaszlowe mają ograniczone zastosowanie w łagodzeniu suchego kaszlu u dzieci. W tej grupie wiekowej, ze względu na znacznie większe bezpieczeństwo terapii, preferowane są leki o działaniu obwodowym (lewodropropizyna).
2. Stosowanie preparatów przeciwkaszlowych zawierających kodeinę, dekstrometorfan lub leków przeciwhistaminowych I generacji powinno być związane z rozważeniem ryzyka działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego.
3. W przypadku jakichkolwiek sygnałów o kontakcie pacjenta z substancjami narkotycznymi należy ze zdwojoną ostrożnością zalecać leki zawierające dekstrometorfan lub kodeinę.
4. Zaleganie wydzielin w drogach oddechowych jest wskazaniem do stosowania leków mukoaktywnych, w tym o działaniu sekretolitycznym, mukoregulującym, mukolitycznym i mukokinetycznym. W tej grupie leków szczególnie korzystne działanie mogą mieć preparaty o wielokierunkowym zakresie aktywności.
5. Leki roślinne ze względu na brak jednoznacznie udowodnionej skuteczności działania mają ograniczone zastosowanie w leczeniu kaszlu u dzieci.
6. U dzieci poniżej 2. roku życia w celu łagodzenia objawów infekcji układu oddechowego nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych, mukoaktywnych, przeciwhistaminowych (i innych tzw. OTC) ze względu na brak udowodnionego działania w tej grupie wiekowej oraz duże ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Odpowiednie nawodnienie dziecka, zachowanie drożności nosa, nawilżenie śluzówek oraz leczenie przeciwgorączkowe są podstawą działania objawowego.

Piśmiennictwo

1. Cantar A, Shields M, Cardinale F i wsp. Cough. ERS Handbook. Paediatric respiratory medicine. Eur Res Soc 2013; 2: 44-49.
2. Weinberger S, Lipson DA. Kaszel. Harrison. Pulmonologia i stany nagłe. Wydawnictwo Czelej 2013; 3: 15-22.
3. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP i wsp. Cough in children: definitions and clinical evaluation. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Med J Aust 2006; 184: 398-403.
4. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M i wsp. Cough management: a practical approach. Cough 2011; 7: 7.
5. Birring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? Pulm Pharmacol Ther 2015; 35: 137-114.
6. Shields MD, Bush A, Everard ML i wsp. British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax 2008; 63 Suppl 3: iii1-iii15.
7. Pasterkamp H. The history and physical examination. W: Kending and Chernik's Disorders of the respiratory tract in children. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012; 110-130.
8. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC i wsp. American College of Chest Physicians (ACCP) diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129 (1 Suppl): 1S-23.
9. Massie J. Cough in children. When does it matter? Pediatr Respir Rev 2006; 7: 9-14.
10. McGarvey L. Cough: Which investigations are most useful in the diagnosis of chronic cough? Thorax 2004; 59: 342-346.
11. Selvadurai H. Investigation and management of suppurative cough in pre-school children. Pediatr Respir Rev 2006; 7: 15-20.

12. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 274-277.
13. <http://contemporarypediatrics.modernmedicine.com/contemporary-pediatrics/news/chronic-cough-watch-red-flags?page=full> (dostęp 13.11.2016)
14. Paul IM, Beiler JS, King TS i wsp. Vapor rub, petrolatum, and no treatment for children with nocturnal cough and cold symptoms. *Pediatrics* 2010; 126: 1092-1099.
15. Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD007094.
16. Rygalski M, Zawisza E. Leczenie kaszlu infekcyjnego. *Lek w Polsce* 2015; 8: 46-50.
17. Titti G, Lizzio A, Termini C i wsp. A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine (IPSE, Italian Pediatric Study Erdosteine). *Int J Clin Pharmacol Therap* 2000; 38: 402-407.
18. Kostowski W, Herman Z. Farmakologia – podstawy farmakoterapii. PZWL, Warszawa 2008; 44: 694-707.
19. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Periipheral site of action of levo-dropropizine in experimental-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992; 5: 143-147.
20. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G i wsp. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1998; 38: 1144-1150.
21. Banderali G, Riva E, Fiocchi A. Efficacy and tolerability of levodropropizine and dropropizine in children with non-productive cough. *J Int Med Res* 1995; 23: 175-183.
22. Kim DS, Sohn MH, Jang GC. Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treatment* 2002; 22: 1029-1034.
23. De Blasio F, Dicipinigit PV, Rubin BK. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough* 2012; 23: 1.
24. Zanasi A, Lanata L, Fontana G. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidisc Respir Med* 2015; 10: 19.
25. Fiocchi A, Zuccotti GV, Vignati B. Evaluation of the treatment with levodropropizine of respiratory diseases in children. *Pediatr Med Chir* 1989; 11: 519-522.
26. Dropropizyna – charakterystyka produktu leczniczego.
27. Mikó P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil* 2005; 146: 609-612.
28. Holtzman SG. Discriminative stimulus effects of dextromethorphan in the rat. *Psychopharmacology* 1994; 116: 249-254.
29. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and codeine: objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough. *J Int Med Res* 1983; 11: 92-100.
30. Zajac M, Andrzejczyk A, Kuich A i wsp. Recreational usage of dextromethorphan – analysis based on internet users experiences. *Przegl Lek* 2013; 70: 525-527.
31. Dekstrometorfan – charakterystyka produktu leczniczego.
32. Vora A, Nadkar MY. Codeine: A relook at the old antitussive. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 82-85.
33. Stingl JC, Rotthauwe J. Codeine – restrictions on use for children and teenagers. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1093-1095.
34. Agnich LE, Stogner JM, Miller BL, Marcum CD. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. *Addict Behav* 2013; 38: 2445-2449.
35. Kodeina – charakterystyka produktu leczniczego.
36. O'Connell OJ. Is extended-release guaifenesin no better than a placebo? *Respir Care* 2014; 59: 788-789.
37. Hirsch SR, Viernes PF, Kory RC. The expectorant effect of glyceryl guaiacolate in patients with chronic bronchitis. A controlled in vitro and in vivo study. *Chest* 1973; 63: 9-14.
38. Hoffer-Schaefer A, Rozycki HJ, Yopp MA i wsp. Guaifenesin has no effect on sputum volume or sputum properties in adolescents and adults with acute respiratory tract infections. *Respir Care* 2014; 59: 631-636.
39. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB i wsp. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir Res* 2012; 13: 98.
40. Braga PC, Allegra L, Rampoldi C i wsp. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration* 1990; 57: 353-358.
41. Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP i wsp. Exhaled interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur J Pharmacol* 2004; 505: 169-175.
42. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 256-265.
43. Braga PC, Scaglione F, Scarpazza G i wsp. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbocysteine and amoxicillin alone in pathological bronchial secretions and pulmonary tissue. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 331-340.
44. Zheng CH, Ahmed K, Rikitomi N i wsp. The effects of S-carboxymethylcysteine and N-acetylcysteine on the adherence of *Moraxella catarrhalis* to human pharyngeal epithelial cells. *Microbiol Immunol* 1999; 43: 107-113.
45. Cakan G, Turkoz M, Turan T i wsp. S-carboxymethylcysteine inhibits the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells. *Microb Pathog* 2003; 34: 261-265.
46. Pignataro O, Pignataro LD, Gallus G i wsp. Otitis media with effusion and S-carboxymethylcysteine and/or its lysine salt: a critical overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35: 231-241.
47. Busin S, Clerici R, Nitti F. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. *Med Praxis* 1991; 12: 197-205.
48. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A i wsp. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91-94.
49. Bisetti A, Mancini C. Mucolytic activity of erdosteine: double blind clinical trial vs placebo. *Arch Medicina Interna* 1995; 47: 89-97.
50. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 135-144.
51. Balli F, Bergamini B, Calistru P i wsp. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract

- diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 16-22.
52. Bechara KJ, Vergara AT, Higuera ZG i wsp. Amoxicilina/erdosteina en el tratamiento de bronquitis. Estudio pediátrico controlado. *Rev Mex Pueric Ped* 1999; 6: 245-250.
 53. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT i wsp. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 344-350.
 54. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Effects on the reactive oxygen species of erdosteine and its metabolite in vitro. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 435-440.
 55. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C i wsp. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 304-308.
 56. Dal Negro RW, Visconti M, Turco P. Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: results of a double blind, placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 33: 47-51.
 57. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2007; 1: 307-316.
 58. Busin S. Erdosteine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. *Med Praxis* 1991; 12: 197-205.
 59. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A i wsp. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91-94.
 60. Scuri R, Gianetti P, Paesano A. Effect of erdosteine and its metabolites on tracheobronchial mucus production and transport. *Drug Exp Clin Res* 1988; 14: 693-698.
 61. Ghiringhelli G, Mancini C. Cross-over study on efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled doubleblind study vs. placebo. *Arch Med Int* 1995; 67: 113-120.
 62. Hotzinger H. Erdosteine or placebo combined with co-trimoxazole in the treatment of hypersecretive infectious bronchitis: a double blind clinical trial. *Med Praxis* 1991; 12: 171-181.
 63. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E i wsp. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 1988; 43: 585-590.
 64. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I i wsp. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 585-589.
 65. Livingstone CR, Andrews MA, Jenkins SM i wsp. Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 73-78.
 66. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW i wsp. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 721-729.
 67. Adler KB, Hendley DD, Davis GS. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airways. *Am J Pathol* 1986; 125: 501-514.
 68. Todisco T, Polidori R, Rossi F i wsp. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1985; 66 (Suppl. 139): 136-141.
 69. Olivieri D, Marsico SA, Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Respir Dis* 1985; 66 (Suppl. 139): 142-145.
 70. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S i wsp. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration* 2000; 67: 552-558.
 71. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM i wsp. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-597.
 72. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-623.
 73. Aylward M, Maddock J, Dewland P. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo control. *Eur J Respir Dis Suppl* 1980; 111: 81-89.
 74. Boman G, Bäcker U, Larsson S i wsp. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 405-415.
 75. Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
 76. Hamilton WF, Palmer KN, Gent M. Expectorant action of bromhexine in chronic obstructive bronchitis. *Br Med J* 1970; 3: 260-261.
 77. Owsiański J, Ciężarek M, Kamińska M i wsp. Flegamina – polski odpowiednik Bisolvonu. Wyniki badań klinicznych. *Pol Tyg Lek* 1980; 35: 449-451.
 78. Tarantino V, Stura M, Marengo G i wsp. Advantages of treatment with bromexine in acute infant sinus inflammation. Randomised double blind study vs placebo. *Minerva Pediatr* 1988; 40: 649-652.
 79. 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: 267-272.
 80. Bergogne-Bérézin E, Berthelot G, Kafé HP i wsp. Influence of a fluidifying agent (bromhexine) on the penetration of antibiotics into respiratory secretions. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985; 5: 341-344.
 81. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G i wsp. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14: 452-467.
 82. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119-1129.
 83. Peralta J, Poderoso JJ, Corazza C i wsp. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 969-971.
 84. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration* 1987; 51: 37-41.
 85. Gené R, Poderoso JJ, Corazza C i wsp. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 967-968.

86. Spatola J, Poderoso JJ, Wiemeyer JC i wsp. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 965-966.
87. Wiemeyer JC. Influence of ambroxol on the broncho-pulmonary level of antibiotics. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 974-976.
88. Passàli D, Zavattini G. Multicenter study on the treatment of secretory otitis media with ambroxol. Importance of a surface-tension-lowering substance. *Respiration* 1987; 51 Suppl 1: 52-59.
89. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 45.
90. Woron J, Korbut R. Niepożądane działania leków w pediatrii – jak zminimalizować ryzyko. *Galiczyjska Gazeta Lekarska* 2008; 6: 38-43.
91. Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP i wsp. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): CD008888.
92. Fokkens W, Lund V, Mullol J i wsp. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol* 2012; 50 (Suppl 23): 1-136.
93. Wagner L, Cramer H, Klose P i wsp. Herbal medicine for cough: a systematic review and meta-analysis. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 359-368.
94. Holzinger F, Chenot JF. Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (*hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 382789.
95. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough: a prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittel-Forschung* 2006; 56: 652-660.
96. Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA i wsp. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomed* 2003; 10 Suppl. 4: 18-24.
97. Timmer A, Günther J, Motschall E i wsp. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (10): CD006323.
98. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D i wsp. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD000530.
99. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 607-615.
100. Ford JA. Misuse of over-the-counter cough or cold medications among adolescents: prevalence and correlates in a national sample. *J Adolesc Health* 2009; 44: 505-507.
101. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2013; 4: 75-82.
102. Gardiner SJ, Chang AB, Marchant JM, Petsky HL. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011914.
103. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of codeine and dextromethorphan-containing cough remedies in children. *Pediatrics* 1997; 99: 918-920.
104. Levine DA. "Pharming": the abuse of prescription and over-the-counter drugs in teens. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 270-274.
105. Lessenger JE, Feinberg SD. Abuse of prescription and over-the-counter medications. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 45-54.
106. Dicipinigitis PV, Morice AH, Birring SS i wsp. Antitussive drugs – past, present, and future. *Pharmacol Rev* 2014; 66: 468-512.
107. Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J i wsp. Pharmacology of dextromethorphan: relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. *Pharmacol Ther* 2016; 164: 170-182.
108. Serafini G, Gonda X, Rihmer Z i wsp. NMDA receptor antagonists for depression: critical considerations. *Ann Clin Psychiatry* 2015; 27: 213-220.
109. Oppenheimer JJ, Casale TB. Next generation antihistamines: therapeutic rationale, accomplishments and advances. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 807-817.
110. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol* 2005; 506: 257-264.
111. Srinivasan A, Budnitz D, Shehab N i wsp. Infant deaths associated with cough and cold medications – two states, 2005. *JAMA* 2007; 297: 800-801.
112. Cohen HA, Rozen J, Kristal H i wsp. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130: 465-471.
113. US Food and Drug Administration. Public Health Advisory: FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not be used for Infants and children under 2 years of age. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051137>.
114. American Academy of Pediatrics. Withdrawal of cold medicines: addressing parent concerns. Available at: <http://www.aap.org/en-us/professional-resources/practice-support/Pages/Withdrawal-of-Cold-Medicines-Addressing-Parent-Concerns>.
115. Sullivan JE, Farrar HC; Section On Clinical Pharmacology And Therapeutics; Committee on Drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011; 127: 580-587.