

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci – aktualizacja

Recommendations for diagnostic and therapeutic management of cough in children – update

Katarzyna Krenke¹, Zbigniew Doniec², Agnieszka Mastalerz-Migas³, Henryk Mazurek⁴, Przemysław Bieńkowski^{5,6}, Teresa Jackowska⁷, Marek Kulus¹

¹Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

³Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

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

⁷Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Kaszel, będący fizjologicznym odruchem obronnym, jest również najczęstszym objawem chorób układu oddechowego u dzieci. Ze względu na czas trwania wyróżniamy kaszel ostry (do 4 tygodni) oraz kaszel przewlekły (powyżej 4 tygodni). Ze względu na charakter wyróżniamy kaszel suchy i produktywny. Najczęstszą przyczyną ostrego kaszlu u dzieci są niewymagające leczenia przyczynowe infekcje wirusowe. Kaszel przewlekły jest zawsze zjawiskiem niepokojącym i wymagającym rozszerzenia diagnostyki. Poza szczegółowo zebrany wywiadem i badaniem przedmiotowym często niezbędne jest przeprowadzenie szeregu badań dodatkowych. Do wstępnych badań w diagnostyce kaszlu przewlekłego należą zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej oraz badanie spirometryczne. W procesie diagnostycznym kaszlu zarówno ostrego, jak i przewlekłego u dzieci należy zawsze uwzględnić występowanie objawów alarmowych oraz wskazujących na zdefiniowane jednostki chorobowe. W artykule przedstawiono zasady diagnostyki kaszlu ostrego i przewlekłego oraz metody leczenia objawowego kaszlu suchego i produktywnego z uwzględnieniem postępowania w grupie dzieci do 2. roku życia.

Słowa kluczowe

kaszel suchy, kaszel produktywny, leki mukoaktywne, leki przeciwkaszlowe, leki roślinne

Abstract

Cough, a physiological reflex, is also the most common symptom of respiratory diseases in children. In terms of duration, we distinguish acute cough, lasting up to 4 weeks, and chronic cough, lasting over 4 weeks. With regard to its nature, cough is classified as dry and productive. The most common causes of acute cough in children are viral infections that do not require causative treatment. Chronic cough always needs further diagnostics. In addition to a detailed history and physical examination, additional investigations are often required. The basic diagnostic tests in children with chronic cough are chest X-ray and spirometry. In the diagnostic process of both acute and chronic cough in children, the presence of alarming symptoms and those indicating defined diseases must be excluded. The article presents the principles of acute and chronic cough diagnostics and methods of symptomatic treatment of both dry and productive cough, including management in children under 2 years of age.

Key words

dry cough, productive cough, mucoactive drugs, antitussive drugs, herbal medicines

Definicja i patomechanizm

Kaszel to mimowolny odruch obronny lub wywołany świadomie wytężony manewr wydechowy polegający na nagłym wydaleniu powietrza z dolnych dróg oddechowych, którego celem jest usunięcie zalegającej wydzieliny lub ciała obcego. Rozpoczyna się wdechem (faza wdechowa), potem następuje wzmożony wysiłek wydechowy przy zamkniętej nagłośni (faza sprężania), po czym dochodzi do gwałtownego wyrzutu powietrza z dróg oddechowych (faza wyrzutowa) [1, 2].

Odruch kaszlowy jest jednym z podstawowych fizjologicznych mechanizmów ułatwiających oczyszczanie dróg oddechowych. Powstaje w odpowiedzi na pobudzenie zakończeń włókien nerwowych (receptorów) zlokalizowanych w uchu, gardle, krtani, tchawicy oraz oskrzelach. W powstawaniu odruchu biorą udział aferentne włókna C i Aδ nerwu błędnego, a także nerwu trójdzielnego, językowo-gardłowego i krtaniowego górnego, a przewodzone bodźce są następnie przetwarzane w rdzeniu przedłużonym. Impulsy motoryczne są doprowadzone do efektorów (mięśni gardła, nagłośni, międzyżebrowych i przepony) za pośrednictwem nerwu krtaniowego wstecznego oraz nerwów rdzeniowych [1, 2].

Na modelowanie kaszlu mają również wpływ inne składowe unerwienia układu oddechowego, w tym wolno i szybko adaptujące się mechanoreceptory (SAR i RAR) biorące udział przede wszystkim w regulacji oddychania. Znaczenie swoistych kanałów jonowych, receptorów J i układu współczulnego w powstawaniu odruchu kaszlowego jest coraz lepiej poznawane. Wpływ na odruch kaszlowy, poza rdzeniem przedłużonym, mają także wyższe piętra

ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wydaje się, że OUN ma duże znaczenie w świadomym hamowaniu, a przede wszystkim w utrwalaniu patologicznego odruchu kaszlowego [1, 2].

Klasyfikacja kaszlu

Kaszel u dzieci w zależności od czasu trwania dzielimy na ostry i przewlekły. Aktualnie najszerszej akceptowany podział [1, 3] wyróżnia:

- kaszel ostry – trwający do 4 tygodni,
- kaszel przewlekły – trwający powyżej 4 tygodni.

Ustalenie granicy czasowej na 4 tygodnie wynika przede wszystkim z obserwacji czasu trwania tego objawu w przebiegu infekcji układu oddechowego, które są najczęstszą przyczyną ostrego kaszlu u dzieci. Wykazano, że u 90% dzieci kaszel ustępuje po 25 dniach [4].

Przez niektórych autorów wyróżniany jest także kaszel podostry, trwający 3–8 tygodni, którego najczęstszą przyczyną jest poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli [5].

Etiologia

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

Różnią się one w zależności od wieku dziecka. W tabeli 2 przedstawiono dominujące przyczyny kaszlu u dzieci poniżej i powyżej 5. roku życia.

Ze względu na charakter kaszlu wyróżniamy:

- kaszel suchy,
- kaszel produktywny (mokry).

Określenie czasu trwania kaszlu oraz jego charakteru ma bardzo duże znaczenie z punktu widzenia wyboru odpowiednich metod diagnostycznych oraz leczenia.

Tabela 1. Najczęstsze przyczyny ostrego i przewlekłego kaszlu u dzieci

Kaszel ostry	Kaszel przewlekły
<ul style="list-style-type: none"> • infekcje górnych dróg oddechowych • zapalenia oskrzeli • zapalenia oskrzelików • zapalenia płuc • powikłania zapaleń płuc • zaostrzenia astmy • ciało obce w drogach oddechowych • odma • zaostrzenia przewlekłych chorób płuc 	<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 dyskinetycznych rzęsek • dysplazja oskrzelowo-płucna • ciało obce w drogach oddechowych • refluks żołądkowo-przełykowy • refluks krtaniowo-gardłowy • śródmiąższowe choroby płuc • narażenie na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia powietrza • kaszel tikowy/nawykowy/psychogeny

Tabela 2. Przyczyny kaszlu u dzieci poniżej i powyżej 5. roku życia

Dzieci poniżej 5. roku życia	Dzieci powyżej 5. roku życia
<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układu oddechowego • astma wczesnodziecięca • przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli • refluks żołądkowo-przełykowy • ciało obce • wady wrodzone • bierne palenie • zanieczyszczenie środowiska 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układu oddechowego • zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych • astma • przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli • przewlekłe choroby układu oddechowego (rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, zespół dyskinetycznych rzęsek) • kaszel psychogeny • narażenie na dym tytoniowy (czynne, bierne) • zanieczyszczenie środowiska

Diagnostyka kaszlu ostrego

Badanie podmiotowe [3, 5–8]

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

Dane z wywiadu pomocne w diagnostyce przyczyn ostrego kaszlu to: wiek dziecka, okoliczności pojawienia się kaszlu, charakterystyka kaszlu, pora roku i dnia, w których występuje kaszel, reakcja na leki i objawy dodatkowe.

Wiek dziecka

Grupą wiekową, która wymaga szczególnej uwagi, są noworodki i niemowlęta do 3. miesiąca życia. Najmłodsze dzieci z kaszlem zawsze wymagają konsultacji lekarskiej. Podobnie jak w innych grupach wiekowych dominującą przyczyną ostrego kaszlu są u nich infekcje układu oddechowego. W diagnostyce różnicowej kaszlu u noworodków należy zwrócić szczególną uwagę na wady wrodzone (m.in. przetoka przełykowo-tchawicza, rozszczep podniebienia). W kolejnych tygodniach życia można się spodziewać pierwszych objawów refluksu żołądkowo-przełykowego. Wśród infekcyjnych przyczyn kaszlu trzeba uwzględnić typowe dla tego wieku patogeny, np. *Chlamydia trachomatis*.

Okoliczności pojawienia się kaszlu

Objawy infekcji u osób mających bliski kontakt z dzieckiem mogą przemawiać za wirusową etiologią kaszlu. Spośród patogenów bakteryjnych należy brać pod uwagę bakterie atypowe, pałeczki krztusca lub parakrztusca. Mało prawdopodobne jest natomiast zakażenie bakteriami typowymi.

Występowanie 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 chorób, jak zakażenia układu oddechowego (początkowa faza infekcji), astma, a także dla aspiracji ciała obcego, odmy. Kaszel produktywny jest charakterystyczny dla zakażeń układu oddechowego. W przypadku gdy dziecko odkrztusza wydzielinę, pomocne jest ustalenie, czy ma ona charakter ropny (zakażenie) lub zawiera domieszkę krwi (zakażenie, gruźlica, krwawienie z układu oddechowego).

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 alergicznego nieżytu nosa i astmy. Kaszel występujący lub nasilający się w pozycji leżącej sugeruje zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych lub refluks żołądkowo-przełykowy. Jeśli kaszel pojawia się głównie nad ranem, może to wskazywać na 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 są typowe dla wirusowych zakażeń układu oddechowego. Atopowe zapalenie skóry i alergiczny nieżyt nosa często towarzyszą astmie. Objawy ze strony innych narządów, m.in. zapalenie stawów, objawy neurologiczne, zaburzenia hematologiczne mogą towarzyszyć kaszlowi w przebiegu zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*.

Badanie przedmiotowe [3, 5–8]

Elementy badania przedmiotowego, na które należy zwrócić szczególną uwagę u dziecka z ostrym kaszlem:

- stan ogólny dziecka,
- gorączka,
- przedmiotowe wykładniki duszności i ocena stopnia jej nasilenia (liczba oddechów na minutę, uruchomienie dodatkowych mięśni oddechowych, tachykardia),
- świst słyszalny podczas oddychania może wskazywać na zaostrzenie astmy lub ciało obce w drogach oddechowych,
- odgłos opukowy – odgłos nadmiernie jawny jest typowy dla odmy, rozdęcia płuc w przebiegu aspiracji ciała obcego lub niektórych wad układu oddechowego, natomiast stłumienie odgłosu opukowego występuje w zapaleniach płuc, niektórych wadach układu oddechowego, niedodmie oraz w przypadku obecności płynu w jamie opłucnej,
- dodatkowe zjawiska osłuchowe – trzeszczenia mogą wskazywać na zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, śródmiąższowe choroby płuc, świsty na astmę, ciało obce, wady wrodzone, fuczenia 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 nieżyty nosa – astma.

Badania diagnostyczne [3, 5–8]

U większości dzieci z ostrym kaszlem żadne badania dodatkowe nie są wymagane, gdyż najczęstszą jego przyczyną są wirusowe infekcje układu oddechowego, których podstawą rozpoznania jest badanie podmiotowe i przedmiotowe. Diagnostyka kaszlu powinna zostać jednak rozpoczęta niezwłocznie, gdy występują objawy alarmowe lub wskaźnikowe, do których należą:

- nagły początek kaszlu,
- związek z karmieniem,
- początek w okresie noworodkowym,
- przewlekły produktywny kaszel, którego nasilenie się zwiększa lub nie zmniejsza,
- objawy towarzyszące – duszność, tachypnoe, świszczący oddech, trzeszczenia,
- objawy przewlekłej choroby płuc – palce pałeczkowate, deformacje klatki piersiowej, krwioplucie, nocne poty, utrata masy ciała, zmiany w badaniach obrazowych.

Najczęściej wykorzystywane badania dodatkowe w diagnostyce ostrego kaszlu i wskazania do ich wykonania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badania diagnostyczne i wskazania do ich wykonania w diagnostyce ostrego kaszlu

Badanie diagnostyczne	Wskazania
zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc – wątpliwości co do rozpoznania, cięższy przebieg kliniczny, brak poprawy lub pogorszenie w trakcie leczenia, podejrzenie powikłań zapaleń płuc • podejrzenie aspiracji ciała obcego • podejrzenie odmy • ciężka duszność w przebiegu astmy – podejrzenie powikłań (odma, niedodma)
diagnostyka zakażeń: <ul style="list-style-type: none"> • testy antygenowe • badania oparte na technikach PCR • badania serologiczne • posiewy 	ustalenie etiologii zakażeń układu oddechowego, które objawiają się ostrym kaszlem jest wskazane w wybranych przypadkach, takich jak diagnostyka niektórych infekcji wirusowych (COVID-19, grypa, RSV – testy antygenowe, PCR) oraz bakteryjnych (krztusiec – PCR, serologia)
spirometria <ul style="list-style-type: none"> • próba odwracalności obturacji • spirometryczna próba prowokacyjna • stężenie NO w powietrzu wydychanym • diagnostyka alergii 	podejrzenie astmy – duszność wydechowa, kaszel, świszczący oddech, szczególnie po narażeniu na alergeny, zimne powietrze, wysiłek fizyczny wywiad rodzinny i współwystępowanie atopowego zapalenia skóry lub alergicznego nieżyty nosa zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania astmy
bronchoskopia	podejrzenie aspiracji ciała obcego – epizod zachłyśnięcia, nagły kaszel, krztuszenie się, świszczący oddech, objawy rozdęcia lub niedodmy w RTG klatki piersiowej prawidłowy obraz RTG nie wyklucza obecności ciała obcego w drogach oddechowych
rozszerzone badania diagnostyczne – u dzieci z objawy alarmowymi (wskaźnikowymi)	patrz tabela 4

Diagnostyka kaszlu przewlekłego

Badanie podmiotowe [1, 3, 5, 9, 10]

Dane z wywiadu pomocne w diagnostyce przyczyn przewlekłego kaszlu u dzieci to: wiek dziecka, wywiad rodzinny, utrata lub brak przyrostu masy ciała, pora roku i dnia występowania i nasilania się kaszlu, okoliczności, w których pojawił się kaszel, charakterystyka kaszlu, wygląd płwociny, objawy towarzyszące, wywiad w kierunku chorób predysponujących do wystąpienia przewlekłego kaszlu, reakcja na leki, informacje o przyjmowanych lekach i narażeniu na zanieczyszczenia powietrza, w tym dym papierosowy.

Wiek dziecka

Przewlekły kaszel rozpoczynający się w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym wymaga wykluczenia takich przyczyn, jak: wady wrodzone, w tym wady sprzyjające aspiracji (przetoka tchawiczo-przełykowa, rozszczep podniebienia), mukowiscydoza, zespół dyskinetycznych 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.

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 wrodzonymi zaburzeniami produkcji i metabolizmu surfaktantu. Przetrwale tachypnoe niemowląt także częściej występuje rodzinnie.

Utrata lub brak przyrostu masy ciała

Wiele przewlekłych schorzeń płuc przebiega z zaburzeniami przyrostu lub utratą masy ciała. W przypadku ciężkich postaci śródmiąższowych chorób płuc wpływa na to 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 występowania i nasilania się kaszlu

Sezonowość objawów związana z narażeniem na alergeny to cecha charakterystyczna alergicznego

nieżyty nosa oraz astmy. Nasilenie kaszlu w pozycji leżącej jest typowe dla zespołu kaszlu z górnych dróg oddechowych oraz refluksu żołądkowo-przełykowego. Kaszel nasilający się nad ranem sugeruje astmę. Kaszel produktywny występujący rano, po przebudzeniu, jest charakterystyczny dla rozstrzeni oskrzeli. Ustąpienie kaszlu w czasie snu u dziecka kaszlącego w trakcie czuwania może wskazywać na kaszel nawykowy/tikowy/psychogeny.

Okoliczności, które towarzyszyły wystąpieniu kaszlu

Jeśli pojawienie się kaszlu pozostaje w związku czasowym z ostrą infekcją układu oddechowego, może on być spowodowany poinfekcyjną nadreaktywnością oskrzeli. Kaszel w trakcie lub po jedzeniu wskazuje na możliwość aspiracji (przetoka tchawiczo-przełykowa, refluks żołądkowo-przełykowy). Kaszel po przyjęciu pozycji leżącej jest typowy dla refluksu żołądkowo-przełykowego. Wystąpienie kaszlu po narażeniu na alergeny stwierdza się w astmie, alergicznym nieżycie nosa 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, a kaszel produktywny dla przewlekającego się bakteryjnego zapalenia oskrzeli, mukowiscydozy, zespołu dyskinetycznych rzęsek, rozstrzeni oskrzeli.

Charakterystyczne rodzaje kaszlu przewlekłego to m.in. kaszel w przypadku tracheo- lub bronchomalacji, opisywany jako metaliczny, oraz kaszel dudniący, nasilający się przy zwróceniu uwagi na dziecko, który wskazuje na kaszel nawykowy/tikowy/psychogeny.

Wygląd odkrztuszonej płwociny

Ropny charakter płwociny sugeruje tło infekcyjne kaszlu. Domieszka krwi może świadczyć o zakażeniu, w tym gruźliczym, krwawieniu pęcherzykowym, nowotworach, niektórych wadach rozwojowych. Odkrztuszenie materiału stanowiącego odlew drzewa oskrzelowego jest typowe dla plastycznego zapalenia oskrzeli.

Objawy towarzyszące

Przewlekłemu kaszlowi mogą towarzyszyć objawy ze strony układu oddechowego i/lub objawy ogólnoustrojowe, m.in.:

- dekstrokardia i objawy ze strony górnych dróg oddechowych – zespół dyskinetycznych rzęsek,
- zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki – mukowiscydoza,
- niewydolność nerek – zapalenia naczyń z krwawieniem pęcherzykowym,
- choroby tkanki łącznej – różne postaci śródmiąższowych chorób płuc.

Objawami choroby refluksowej przełyku i refluksu krtaniowo-gardłowego są: regurgitacje, wymioty, chrypka lub inne problemy głosowe, chrząkanie, kaszel po jedzeniu lub w pozycji leżącej, świszczący oddech, zaburzenia połykania. Ponadto u starszych dzieci mogą występować: zgaga, ból w klatce piersiowej, niestrawność, uczucie kwasu w gardle, a u niemowląt zaburzenia przyrostu masy ciała i odginanie głowy w trakcie karmienia.

Wywiad w kierunku chorób predysponujących do wystąpienia przewlekłego kaszlu, przyjmowanych leków i narażenia na zanieczyszczenia powietrza

Występowaniu przewlekłego kaszlu sprzyjają m.in. choroby przebiegające z obniżonym napięciem mięśniowym oraz niedobory odporności.

Przyjmowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny może być przyczyną przewlekłego kaszlu także u dzieci, choć problem ten występuje u nich znacznie rzadziej niż u osób dorosłych.

Dla rozpoznania przyczyny kaszlu istotne są informacje na temat biernego i czynnego palenia papierosów oraz narażenia na inne zanieczyszczenia powietrza.

Reakcja na podawane leki

Poprawa po lekach rozszerzających oskrzela i próbie leczenia glikokortykosteroidami sugeruje astmę, natomiast po antybiotykach – tło infekcyjne przewlekłego kaszlu.

Badanie przedmiotowe [1, 3, 5, 10, 11]

Podobnie jak w przypadku ostrego kaszlu także u dzieci z kaszlem przewlekłym należy ocenić stan ogólny, obecność objawów dodatkowych, w tym stanów podgorączkowych i gorączki, duszności i stopień jej nasilenia (liczba oddechów na minutę, objawy uruchomienia dodatkowych mięśni oddechowych, tachykardia) oraz przeprowadzić szczegółowe badanie przedmiotowe klatki piersiowej. Konieczne jest zwrócenie uwagi na inne elementy badania przedmiotowego, które mogą być pomocne w ustaleniu przyczyn przewlekłego kaszlu lub wskazywać na stopień zaawansowania choroby. Należą do nich:

- brak przyrostu lub utrata masy ciała, które są istotnym objawem wskazującym na ciężkość procesu chorobowego;
- deformacje klatki piersiowej, które mogą mieć charakter wrodzony i sprzyjać występowaniu chorób przebiegających z przewlekłym kaszlem (zakażenia układu oddechowego, rozstrzenie oskrzeli) lub pojawić się w czasie trwania przewlekłej choroby układu oddechowego. Przykładem może być klatka piersiowa beczkowata typowa dla schorzeń przebiegających z pułapką powietrzną (zarostowe zapalenie oskrzelików) lub klatka piersiowa kurza spotykana wśród dzieci ze śródmiąższowymi chorobami płuc, szczególnie w przypadku mutacji genu *ABCA3*;
- palce pałeczkowate, które są konsekwencją przewlekłego niedotlenienia i wskazują na długo trwający proces chorobowy (mukowiscydoza, rozległe rozstrzenie oskrzeli, śródmiąższowe choroby płuc);
- dekstrokardia, która stanowi wskazanie do diagnostyki w kierunku zespołu dyskinetycznych rzęsek;
- objawy chorób alergicznych, tj. zmiany skórne typowe dla atopowego zapalenia skóry czy objawy alergicznego nieżytu nosa (obrzęk błony śluzowej nosa, poprzeczna bruzda u nasady nosa będąca konsekwencją pocierania), które zwiększają prawdopodobieństwo astmy jako przyczyny przewlekłego kaszlu;
- obniżone napięcie mięśniowe, które występuje m.in. w zespole Downa i chorobach nerwowo-mięśniowych, 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 zmiany patologiczne w przewodzie słuchowym. Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła sugeruje rozpoznanie jednej z częstszych przyczyn przewlekłego kaszlu u dzieci, jaką jest zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych.

Badania diagnostyczne [1, 3, 5, 10, 11]

Podstawowymi badaniami, które powinny być wykonane w ramach diagnostyki kaszlu przewlekłego u dzieci, są zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej

oraz badanie spirometryczne. Wskazania do wykonania innych badań powinny być ustalane w zależności od występujących objawów podmiotowych i przedmiotowych. Najważniejsze badania diagnostyczne wykorzystywane w diagnostyce przewlekłego kaszlu przedstawiono w tabeli 4.

Należy pamiętać, że u części dzieci z przewlekłym kaszlem jego przyczynę może stanowić 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 stanowić przyczynę przewlekłego kaszlu.

Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku kaszlu u dzieci utrzymującego się powyżej 4 tygodni przedstawiono na rycinie 1 [2, 3, 11].

Leczenie

Leczenie kaszlu suchego

Wskazania do stosowania leków przeciwkaszlowych są bardzo ograniczone i dotyczą wyłącznie ostrego (krótko trwającego), suchego, uporczywego kaszlu, zwłaszcza w sytuacji zagrożenia wystąpieniem powikłań (np. obecność przepukliny). W przypadku zaostrzenia chorób przewlekłych układu oddechowego (np. astmy) lub ustalenia swoistej przyczyny kaszlu (np. refluks żołądkowo-przełykowy) optymalne działanie przeciwkaszlowe ma właściwe leczenie, swoiste dla danej jednostki. Warunkami dodatkowymi zastosowania leków przeciwkaszlowych są brak objawów alarmowych oraz brak przeciwwskazań (np. produktywny kaszel, nadwrażliwość na składniki preparatu).

Przy znacznym nasileniu suchego, nieproduktywnego kaszlu w przebiegu infekcji dróg oddechowych skuteczność znanych substancji o potencjalnym działaniu przeciwkaszlowym jest umiarkowana [12]. Substancje o potencjalnym działaniu przeciwkaszlowym są zawarte w wielu lekach sprzedawanych na receptę oraz dostępnych bez recepty (*over-the-counter drug* – OTC).

Interwencje niefarmakologiczne

W łagodzeniu kaszlu pomocne mogą być działania, które nie wymagają podawania leków. Są nimi w szczególności:

- eliminacja czynników drażniących – usunięcie z otoczenia czynników wziewnych, które mogą inicjować lub nasilać kaszel. Są nimi dym tytoniowy i zanieczyszczenia powietrza, a u dzieci

z atopią (np. alergicznym nieżytem nosa) także uczulające je alergeny;

- stosowanie olejków eterycznych – wcieranie wazeliny z dodatkiem olejków eterycznych w skórę klatki piersiowej na 30 minut przed snem zmniejszało nasilenie nocnego kaszlu w przebiegu ostrej infekcji układu oddechowego w porównaniu z zastosowaniem samej wazeliny lub brakiem interwencji [13]. Olejki eteryczne są też zawarte w wielu produktach pochodzenia roślinnego stosowanych doustnie;
- stosowanie miodu – 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 z dekstrometorfanem [14]. Miodu nie powinno się podawać niemowlętom z uwagi na ryzyko botulizmu. Należy również unikać przedłużonego stosowania miodu ze względu na zagrożenie zdrowia jamy ustnej i uzębienia. Miód może zawierać substancje czynne pochodzące z roślin lub od pszczoł, ale istotną rolę odgrywają prawdopodobnie jego własności organoleptyczne (smak, zapach) i fizykochemiczne (np. lepkość, osmotyczność). W podobny sposób mogą działać słodkie syropy, nawet niezawierające substancji farmakologicznie czynnych, łagodząc podrażnienie śluzówki gardła i zmniejszając nasilenie kaszlu, zwłaszcza nocnego, a także poprawiając jakość snu u dzieci;
- inhalacje solą fizjologiczną – mogą nawilżać śluzówkę i łagodzić bodźce pochodzące z górnych dróg oddechowych.

Leki przeciwkaszlowe

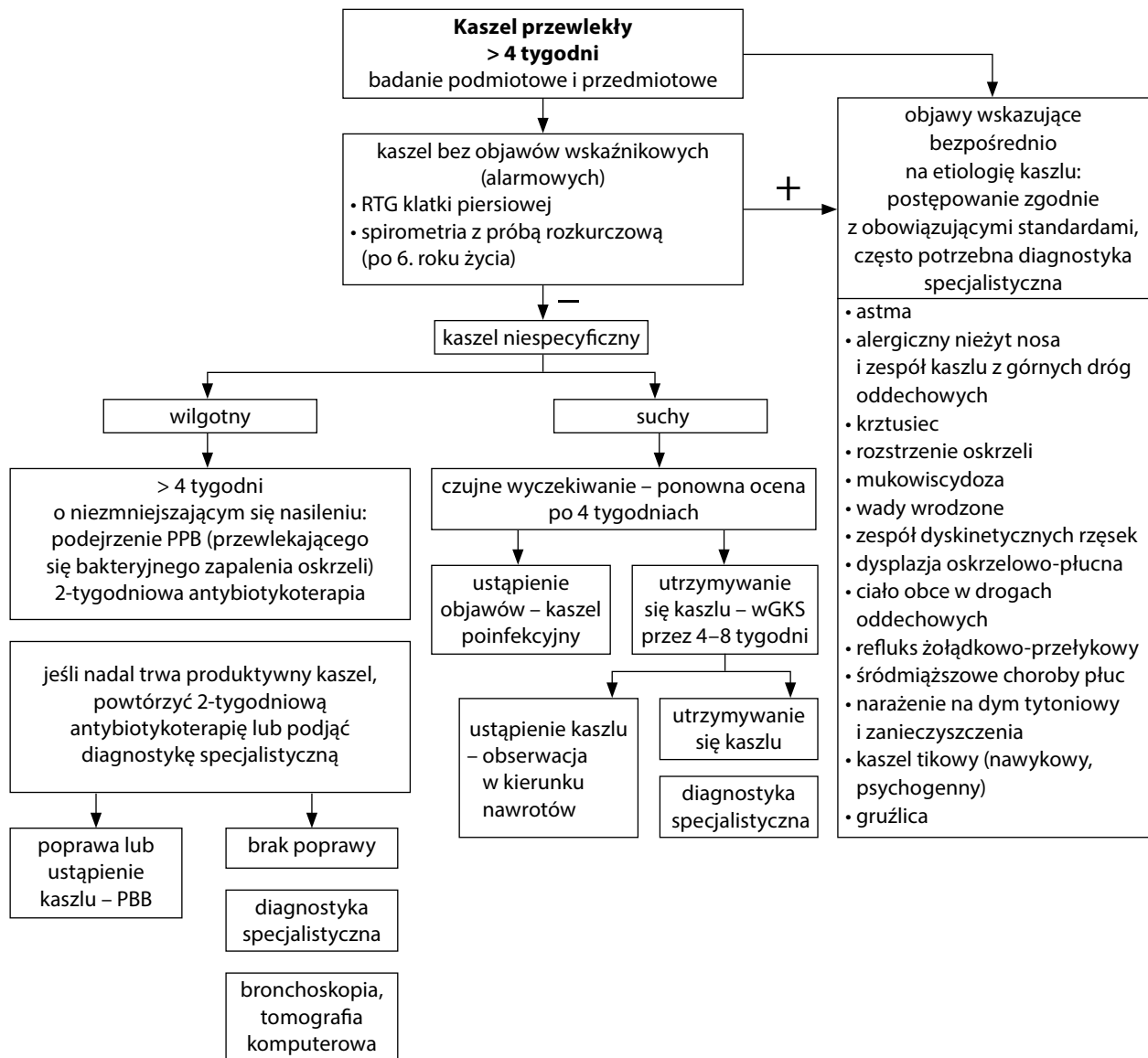
Leki przeciwkaszlowe dzielimy na substancje o działaniu obwodowym oraz ośrodkowym. Wchodzą one w skład licznych preparatów OTC, często w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi I generacji.

Obwodowo działającym lekiem przeciwkaszlowym dostępnym na rynku polskim jest lewodropropizyna. Wykazuje ona aktywność przeciwkaszlową w mechanizmie hamowania czynności i wydzielania neuropeptydów z włókien C, będących składową łuku odruchowego kaszlu [15, 16]. Jest lewoskrętnym enancjomerem dropropizyny, do której ma zbliżone działanie, jednak wykazuje mniej działań niepożądanych [17]. Hamuje również skurcz oskrzeli wywołany histaminą, serotoniną i bradykininą. Skuteczność lewodropropizyny została dowie-

Tabela 4. Badania wykorzystywane w diagnostyce przewlekłego kaszlu

Badania diagnostyczne	Wskazania
zdjęcie RTG klatki piersiowej	badanie obrazowe wskazane u wszystkich dzieci z przewlekłym kaszlem
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"> spirometria, próba odwracalności obturacji testy prowokacji oskrzeli stężenie NO w powietrzu wydychanym oscylacje wymuszone 	choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją oskrzeli
<ul style="list-style-type: none"> bodypletyzmografia 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)
badania alergologiczne (punktowe testy skórne, swoiste IgE)	diagnostyka astmy i alergicznego nieżytu nosa
<ul style="list-style-type: none"> ustalenie etiologii zakażeń (posiew, badania serologiczne, PCR) plwocina, plwocina indukowana popłuczyny żołądkowe materiał pobrany w czasie bronchoskopii (wydzielina oskrzelowa, popłuczyny oskrzelowe, płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego) 	diagnostyka gruźlicy, zakażeń w przebiegu mukowiscydozy, zespołu dyskinetycznych rzęsek, rozstrzeni oskrzeli
<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 ocena czynnościowa neutrofilów (wybuch tlenowy) 	podjęzrenie zaburzeń odporności
stężenie chlorków w pocie, badania genetyczne	podjęzrenie mukowiscydozy
<ul style="list-style-type: none"> stężenie tlenu azotu w powietrzu wydychanym przez nos (badanie przesiewowe), skala PICADAR (kwestionariusz służący ocenie prawdopodobieństwa dyskinezy rzęsek) ocena ruchomości rzęsek w mikroskopie kontrastowo-fazowym ocena ultrastruktury rzęsek w mikroskopie elektronowym badania genetyczne 	podjęzrenie zespołu dyskinetycznych rzęsek
bronchoskopia	<ul style="list-style-type: none"> podjęzrenie ciała obcego w drogach oddechowych, 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 refluksu 	<ul style="list-style-type: none"> objawy sugerujące chorobę refluksową przełyku podjęzrenie refluksu jako choroby współistniejącej i nasilającej przewlekły kaszel spowodowany innymi chorobami (np. astma)
konsultacja psychologiczna lub psychiatryczna	podjęzrenie kaszlu nawykowego/tikowego/psychogennego

*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 wykonania tomografii i niepotrzebnie naraża dziecko na dodatkowe dawki promieniowania jonizującego.



Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku kaszlu u dzieci utrzymującego się powyżej 4 tygodni

dziona w badaniach klinicznych z randomizacją [17, 18], dużym badaniu obserwacyjnym [19] oraz metaanalizie [20]. Lek ten ma dobry profil bezpieczeństwa. Główne działanie niepożądane to senność, występująca u ok. 5% stosujących go dzieci [17, 21], rzadziej odczyny skórne, zdarzenia żołądkowo-jelitowe i anafilaksja [22]. Ogólna liczba działań niepożądanych jest zdecydowanie mniejsza niż przy stosowaniu leków o działaniu ośrodkowym [17–19]. Przeciwwskazania do jej stosowania obejmują występowanie obfitej wydzieliny oskrzelowej i zaburzenie czynności rzęsek (np. zespół pierwotnej dyskinezy rzęsek). W Polsce lewodropropizyna jest zarejestrowana do stosowania u dzieci po ukończeniu 2. roku życia [22]. W literaturze nie odnotowano przypadków tolerancji i uzależnienia od tego leku. Ośrodkowo działające leki przeciwkaszlowe mają niską skuteczność u dzieci i są obarczone większym

ryzykiem działań niepożądanych niż leki działające obwodowo. Dzieli się je na nieopiodowe i opiodowe.

Do nieopiodowych leków działających ośrodkowo należą butamirat i deksametofan.

Butamirat oprócz działania ośrodkowego wykazuje niewielkie działanie rozkurczające oskrzela. Objawy niepożądane występują rzadko (0,5–1%) i obejmują senność, nudności, wymioty, biegunki i wysypki skórne. Lek w postaci kropli można stosować u dzieci już po 2. miesiącu życia [23].

Mechanizm działania deksametofanu polega na hamowaniu receptorów NMDA (dla *N*-metylo-D-asparagianu) aktywujących kanały wapniowe, lek ten wpływa na receptory sigma i wykazuje działanie serotoninowe [24]. Siła działania przeciwkaszlowego deksametofanu jest nieco większa od kodeiny i jest on lepiej tolerowany przez pacjen-

tów. Słabiej hamuje ośrodek oddechowy i wykazuje nieco mniejszy potencjał uzależniający [25]. W przypadku przedawkowania, niekiedy celowego, uwydatnia się ośrodkowe działanie leku z zaburzeniami świadomości, halucynacjami i euforią. 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%) [26]. W Polsce lek ten jest zarejestrowany od 6. roku życia [27].

Kodeina – lek opioidowy o działaniu ośrodkowym – jest prolekiem metabolizowanym przez znajdujący się w wątrobie układ enzymatyczny CYP2D6 do morfiny [28]. 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, co sprawia, że po zastosowaniu pojedynczej dawki stężenie morfiny w organizmie w krótkim czasie osiąga duże wartości, mogące powodować objawy niepożądane [29]. Przy przedawkowaniu może także wywoływać depresję ośrodka oddechowego, zwłaszcza u małych dzieci. Podobnie jak dekstrometorfan bywa używana jako substancja odurzająca [30]. Metaanaliza *Cochrane Library* zwróciła uwagę na brak dobrej jakości badań dokumentujących stosowanie kodeiny w leczeniu kaszlu u dzieci [31]. Kodeina jest zarejestrowana do stosowania u dzieci powyżej 12. roku życia [32].

Leki o działaniu ośrodkowym (kodeina, dekstrometorfan) mogą wchodzić w interakcje addytywne z lekami przeciwhistaminowymi starszej generacji (m.in. chlorfeniramina, difenhydramina), które także wykazują działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy, w tym na ośrodek oddechowy. Leki przeciwhistaminowe tego typu wykazują też działanie cholinolityczne, a ściślej przeciwmuskarynowe, które może się przełożyć na szereg niepożądanych objawów ośrodkowych (senność, zaburzenia świadomości) i obwodowych (m.in. zaburzenia widzenia, suchość w ustach, zaburzenia rytmu serca, zatrzymanie moczu). Wiele preparatów zawierających leki przeciwhistaminowe, kodeinę i dekstrometorfan funkcjonuje na rynku jako leki bez recepty [także w połączeniach z lekami przeciwbólowymi, wykrztuśnymi (!)], co zwiększa ryzyko przyjmowa-

nia leków z różnych źródeł i nieintencjonalnego przedawkowania [33–35].

Zastosowanie leków roślinnych w kaszlu suchym przedstawiono w rozdziale „Leki roślinne w leczeniu kaszlu suchego i produktywnego”.

Leczenie kaszlu produktywnego

Zaleganie wydzieliny jest skutkiem stymulacji wydzielania mucyn przez mediatory zapalenia oraz dysfunkcji nabłonka rzęskowego.

Leki mukoaktywne 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). Wzrost uwodnienia prowadzi do odbudowy warstwy płynu okotorzęskowego, której odpowiednia grubość jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego oczyszczania śluzowo-rzęskowego;
- mukoregulatory – normalizują wydzielanie śluzu, przywracając prawidłowy skład i ilość wydzieliny;
- leki mukolityczne – zmniejszają lepkość wydzieliny. Klasyczne mukolityki tiolowe rozbijają mostki dwusiarczkowe sieciujące glikoproteiny śluzu za pomocą grupy sulfhydrylowej – wolnej (acetylocysteina, karbocysteina, mesna) lub zblokowanej (erdosteina). Stosowana głównie w mukowiscydozie dornaza alfa rozbija wiązania pozakomórkowych łańcuchów DNA;
- leki mukokinetyczne – pobudzają transport śluzowo-rzęskowy, wywierając wpływ na pracę rzęsek.

Taki podział ma charakter umowny, gdyż wiele leków ma jednocześnie kilka mechanizmów działania. W większości preparaty te są dostępne jako OTC. Przy wyborze leku mukoaktywnego należy uwzględnić dostępność postaci adekwatnych do wieku chorego dziecka.

Leki o działaniu mukoaktywnym to zarówno leki syntetyczne, jak i leki roślinne (szczegółowy opis tej grupy znajduje się w rozdziale „Leki roślinne w leczeniu kaszlu suchego i produktywnego”).

Leki sekretolityczne (wykrztuśne)

Leki wykrztuśne ułatwiają usunięcie wydzieliny wskutek zwiększenia jej nawodnienia i objętości oraz zmniejszenia lepkości. Na drodze odruchowej

(nerw X) wydzielanie zwiększają środki drażniące błonę śluzową żołądka, np. podawane doustnie olejki eteryczne, związki kreozytu (gwajafenezyna, sulfogwajakol), alkaloid emetyna [zawarta w korzeniu wymiotnicy (*Radix ipecacuanhae*), często powodująca nudności i wymioty], saponiny (zawarte w wielu surowcach pochodzenia roślinnego), kwas benzoesowy. Olejki eteryczne i związki kreozytu są też wydzielane w gruczołach oskrzelowych. Mieszanki wyciągów roślinnych w postaci nalewki z uwagi na zawartość alkoholu nie powinny być podawane małym dzieciom. Działanie wykrztuśne na drodze osmotycznej wykazuje podawana w nebulizacji sól hipertoniczna oraz niedostępny w Polsce mannitol.

Gwajafenezyna jest eterową pochodną gwajakolu. Postulowane działanie tego związku to zwiększenie objętości wydzieliny oskrzelowej oraz obniżenie jej lepkości, ponadto substancja ma wykazywać efekt przeciwkaszlowy. Obecne w piśmiennictwie dane nie pozwalają jednak jednoznacznie określić wpływu tego leku na kaszel [36–39]. Gwajafenezyna jest zarejestrowana dla pacjentów powyżej 6. roku życia w chorobach dróg oddechowych przebiegających z produkcją lepkiego śluzu.

Sulfogwajakol po podaniu doustnym jest wydzielany przez gruczoły oskrzelowe – stymuluje je do zwiększenia wydzielania.

Inhalacje soli hipertonicznej (3–7%) działają osmotycznie, „ściągną” 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 z nadreaktywnością oskrzeli 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. Surfaktant podawany wziewnie (dostępny w lecznictwie szpitalnym) ma wielokierunkowe działanie, m.in. wpływa na transport wydzieliny, zmniejszając adhezję mucyn do nabłonka. Dzięki temu usprawnia ruch rzęsek.

Iwakaftor zwiększa aktywność białka CFTR, usprawniając transport jonów chlorkowych, co prowadzi do lepszego uwodnienia wydzieliny. Od 2012 r. jest stosowany w leczeniu mukowiscydozy. W Polsce jest dostępny wyłącznie w ramach programu lekowego dla chorych na mukowiscydozę w wieku 6 lat i starszych.

Mukoregulatory (leki normalizujące wydzielanie śluzu)

Działanie mukoregulujące ma karbocysteina, ale pośrednio wykazują je także leki z innych grup, takie jak antybiotyki i glikokortykosteroidy, które 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. Ma nieco inny mechanizm działania niż pozostałe leki o zbliżonej budowie – zwiększa ilość sialomucyn w wydzielinie dróg oddechowych, dzięki czemu zmienia właściwości reologiczne śluzu [40]. Podobnie jak mukolityki tiolowe wykazuje aktywność antyoksydacyjną i przeciwzapalną [41, 42], a także działa synergistycznie z antybiotykami, zwiększając ich stężenie w treści oskrzelowej [43]. Karbocysteina zwiększa penetrację amoksycyliny do wydzieliny oskrzelowej u pacjentów z zaostrzeniem bakteryjnym przewlekłego zapalenia oskrzeli. Efekt ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami w glikoproteinowym składzie śluzu [43]. Zmniejsza również adhezję niektórych bakterii do nabłonka dróg oddechowych [44, 45]. Badania *in vitro* wykazały redukcję adhezji bakterii *Moraxella catarrhalis* do komórek nabłonka gardła zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli leczonych karbocysteiną w porównaniu z placebo. Opisano zdolność karbocysteiny do hamowania wiązania *Haemophilus influenzae* oraz *Streptococcus pneumoniae* do komórek nabłonka gardła zdrowych osób [46, 47]. Karbocysteina stosowana przez 1–3 miesiące może być uznana za lek wspomagający ustąpienie wysięku z jamy ucha środkowego [48]. Znajduje zastosowanie w ostrych i przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych, w których wspólnym mianownikiem, a zarazem ważnym zjawiskiem patogenetycznym jest wzmożona lepkość śluzu wynikająca ze zwiększonej zawartości fukomucyn w stosunku do sialomucyn. Karbocysteina stanowi uzupełnienie objawowego leczenia schorzeń układu oddechowego, ponieważ ułatwia ewakuację śluzu i poprawia drożność dróg oddechowych. Wśród wskazań rejestracyjnych znajdują się choroby układu oddechowego przebiegające z wytwarzaniem gęstej wydzieliny, a także zapalenie ucha środkowego. Jest zarejestrowana dla pacjentów po 2. roku życia.

Leki mukolityczne

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

N-acetylocysteina zmniejsza lepkość oraz gęstość wydzieliny dróg oddechowych dzięki redukcji wiązań dwusiarczkowych w polipeptydach śluzu [59, 50]. Jednocześnie poprawia klirens śluzowo-rzęskowy i wpływa na obniżenie produkcji śluzu stymulowanej przez zakażenie bakteryjne [51]. Wśród dodatkowych mechanizmów działania należy również wspomnieć o obniżaniu przez ten lek zdolności bakterii (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) do adhezji do komórek nabłonka gardłowego [52] oraz do wzrastania w postaci biofilmu [53]. W związku z obecnością grup tiolowych N-acetylocysteina charakteryzuje się aktywnością antyoksydacyjną [54, 55]. Korzystny wpływ w tym zakresie wykazano zarówno podczas przewlekłej terapii [52], jak i w stosowaniu krótkotrwałym, podczas ostrej infekcji układu oddechowego [53]. Szerokie spektrum efektów działania N-acetylocysteiny pozwala odnieść korzyści w leczeniu pacjentów chorujących na przewlekłe zapalenie oskrzeli – zmniejszenie nasilenia objawów i ułatwienie odkrztuszania upłynionej wydzieliny [56], jak również zmniejszenie częstości zaostrzeń [57]. Przewlekła terapia pozwala uzyskać korzyści w zakresie czynności płuc: zaobserwowano poprawę FEV1 i PEFR oraz zmniejszenie uczucia duszności [56]. Ponadto N-acetylocysteina jest stosowana jako antidotum w zatruciu paracetamolem [58]. 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. Lek jest dopuszczony do stosowania u pacjentów po 2. roku życia.

Erdosteina jest prolekiem, a aktywacja do formy aktywnej zachodzi w środowisku zasadowym, co ogranicza niekorzystne działanie na warstwę śluzu w żołądku podczas pasażu przez przewód pokarmowy. Aktywny metabolit erdosteiny za pośrednictwem grup tiolowych wpływa na strukturę fimbrii bakteryjnych, zmniejszając adhezję drobnoustrojów do komórek śluzówki i tym samym chroniąc przed rozwojem infekcji bakteryjnej [59]. Erdosteina wykazuje aktywność antyoksydacyjną oraz prze-

ciwzাপalną w badaniach *in vitro* [60]. Potwierdzono również istnienie tego mechanizmu u palaczy i chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc [61, 62]. Ponadto erdosteina wykazuje działanie mukoregulujące. Wykazano, że zwiększa stężenie antybiotyku w płwocinie [63]. W badaniach *in vitro* erdosteina korzystnie wpływała na częstość ruchu rzęsek świnki morskiej [64]. Badania przeprowadzone w grupach dorosłych chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli wykazały, że aktywny metabolit erdosteiny poprawia właściwości reologiczne płwociny, a także nasila klirens śluzowo-rzęskowy [65, 66]. W efekcie czas trwania kaszlu ulegał skróceniu, a płwocina szybciej się upłynniała i była odkrztuszana bardziej efektywnie [65, 67, 68]. Korzystne działanie leku potwierdzono również w badaniach obejmujących pacjentów pediatrycznych z ostrymi infekcjami dolnych dróg oddechowych, u których jednoczesne stosowanie antybiotyku i erdosteiny miało przewagę nad samą antybiotykoterapią [69, 70]. W badaniu nad przydatnością leku w terapii infekcji górnych dróg oddechowych u dzieci nie udowodniono istotnego wpływu na ich przebieg [71]. 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.

Dornaza alfa stosowana w leczeniu mukowiscydozy jest przykładem mukolityku peptydowego. Rozcina długie łańcuchy DNA, co zmniejsza lepkość wydzieliny. Jest dostępna wyłącznie na receptę i zarejestrowana w leczeniu mukowiscydozy u pacjentów z forsowną pojemnością życiową powyżej 40% wartości należnej, ale ośrodki specjalistyczne mogą ją też zalecać pacjentom z mukowiscydozą w wieku poniżej 5 lat. Lek jest refundowany także w leczeniu chorych z pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD).

Leki mukokinetyczne

Leki o działaniu mukokinetycznym pobudzają transport śluzowo-rzęskowy i zmniejszają przyleganie śluzu. Oprócz leków wymienionych poniżej działaniem tym charakteryzują się również β 2-mimetyki, które dodatkowo poprzez efekt rozszerzający oskrzela ułatwiają ewakuację nagromadzonej wydzieliny, głównie w czasie kaszlu.

Bromheksyna wykazuje aktywność mukolityczną i wykrztuszną. Mechanizm jej działania polega na depolimeryzacji łańcuchów mukopolisacharydowych, co prowadzi do zwiększenia objętości wydzieliny

oraz spadku jej lepkości, w efekcie umożliwiając bardziej efektywne odkrztuszanie [72, 73]. Zaobserwowano korzystny wpływ leku na przebieg ostrego zapalenia zatok przynosowych u dzieci – stosowanie bromheksyny przyspieszało upłynnienie zalegającej wydzieliny, ułatwiając jej skuteczne usuwanie i skracając czas utrzymywania się objawów [74]. Stosowanie bromheksyny łącznie z antybiotykiem miało korzystny wpływ na przebieg choroby w porównaniu z samą antybiotykoterapią – zaobserwowano szybsze ustępowanie objawów infekcji dolnych dróg oddechowych oraz większy odsetek wyleczeń podczas stosowania leczenia skojarzonego [75]. Istotną właściwością leku jest zwiększanie stężenia antybiotyków w wydzielinie oskrzelowej [76]. Zwiększone 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 po 1. miesiącu życia, ale 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. Obniża lepkość śluzu, poprawia transport śluzowo-rzęskowy, zmniejsza odczyn zapalny w drogach oddechowych, a także wpływa na skrócenie czasu trwania kaszlu [77–80]. Wykazano poza tym, że ambroksol zwiększa stężenie antybiotyków w treści oskrzelowej [81–83]. Zaobserwowano pozytywny wpływ tego leku w terapii wysiękowego zapalenia ucha środkowego – redukcję niedosłuchu, a także zauważalną poprawę w badaniu otoskopowym i rynoskopii [84]. Ambroksol wykazuje również inne właściwości: zwiększa produkcję surfaktantu, postuluje się działanie przeciwbólowe i znieczulające pastylek z tym lekiem w ostrym zapaleniu gardła [85]. Wskazania obejmują ostre i przewlekłe choroby dróg oddechowych przebiegające z odkrztuszaniem wydzieliny, a także okres przed- i pooperacyjny u osób w wieku podeszłym. Tabletki do ssania są dopuszczone do stosowania w celu łagodzenia bólu w stanach zapalnych. Zaletą preparatu jest niski wiek rejestracyjny – jest dopuszczony do stosowania u dzieci już od 1. roku życia.

Podając leki mukolityczne i wykrztuśne, należy pamiętać o prawidłowym dawkowaniu, odpowiednim

nawodnieniu pacjenta oraz rozważyć adekwatnie dobrane techniki fizjoterapii. 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”. Z uwagi na 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 uniemożliwić odkrztuszanie rozrzedzonej wydzieliny. Skuteczność mukolityków i mukokinetyków zmniejszają również przyjmowane sole wapnia [86]. W leczeniu ostrego kaszlu towarzyszącego infekcji leki rozszerzające oskrzela nie są wskazane z wyjątkiem dzieci z podejrzeniem lub rozpoznaniem astmy.

Według aktualnych międzynarodowych wytycznych postępowania w kaszlu u dzieci w przypadku izolowanego, niespecyficznego, suchego, przewlekłego kaszlu (po uprzednim wykluczeniu innych przyczyn) sugeruje się 4–8-tygodniowe leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami [2, 3, 11]. Ustąpienie kaszlu nie upoważnia do kontynuowania takiej terapii. Lek należy koniecznie odstawić, a ocena po zakończeniu leczenia ułatwia różnicowanie z astmą, w przypadku której obserwuje się nawrót dolegliwości po przerwaniu terapii. Wziewne glikokortykosteroidy nie są wskazane u wszystkich dzieci z przedłużającym się kaszlem poinfekcyjnym [87].

Leki roślinne w leczeniu kaszlu suchego i produktywnego

Lek roślinny to produkt aktywny i efektywny przy wskazanym dawkowaniu, bezpieczny, standaryzowany, trwały oraz wytworzony zgodnie z zasadami dobrej praktyki produkcyjnej (*good manufacturing practice* – GMP) [88]. Leki roślinne należy odróżniać od niewystandaryzowanych preparatów roślinnych. Dostępne leki zawierają pojedyncze substancje roślinne lub połączenia ekstraktów z różnych roślin o synergistycznym działaniu, które pozwalają na użycie mniejszych dawek, przez co poprawia się profil bezpieczeństwa produktu. Klasyczne wskazania dla leków syntetycznych – kaszel suchy, kaszel produktywny – mają także zastosowanie w stosunku do leków roślinnych, chociaż w wielu przypadkach działanie tych preparatów jest wielokierunkowe. Tym niemniej istnieje potrzeba określenia

i praktycznego uporządkowania wskazań do ich stosowania, uwzględniającego dominujące mechanizmy działania tych leków, co przedstawiono poniżej.

Kaszel suchy

W przypadku kaszlu suchego znajdują zastosowanie jednoskładnikowe preparaty osłaniające pochodzenia roślinnego, których działanie polega na powierzchniowym powlekaniu zmienionych zapalnie błon śluzowych. Mogą być również stosowane leki wieloskładnikowe, o złożonych mechanizmach działania.

Leki jednoskładnikowe

Jednoskładnikowe preparaty osłaniające podawane doustnie łagodzą uczucie podrażnienia w obrębie gardła. Roślinne środki osłaniające jako główne składniki aktywne zawierają substancje śluzowe. Cząsteczki tych związków po dyfuzji do dróg oddechowych tworzą roztwory koloidalne, które powlekając błonę śluzową, osłaniają mechanoreceptory przed podrażnieniem, przez co spełniają funkcję ochronną [89–91].

Ekstrakt z porostu islandzkiego (*Lichen islandicus* (L.) Ach.) jest stosowany jako środek łagodzący suchy kaszel, chrypkę i ból gardła. Zawiera polisacharydy oraz gorzkie kwasy porostowe [92]. Nie ma dotąd badań, które potwierdzałyby skuteczność kliniczną preparatów zawierających pojedynczy wyciąg z tej rośliny.

W korzeniu prawoślazu lekarskiego (*Althaea officinalis* L.) dominują polisacharydy złożone, które odpowiadają za działanie przeciwkaszlowe i powlekające. Zmniejszają podrażnienie przekrwionej śluzówki gardła i krtani, co skutkuje działaniem przeciwkaszlowym. Prawoślaz lekarski ułatwia także odkrztuszanie i upłynnienie zalegającej w oskrzelach wydzieliny [93].

W lecznictwie wykorzystywany jest liść babki lancetowatej (*Plantago lanceolata* L.), który stanowi źródło śluzu oraz glikozydów irydoidowych [94, 95]. Podobnie jak korzeń prawoślazu stosuje się go pomocniczo w łagodzeniu kaszlu, podrażnieniach błony śluzowej gardła czy zapaleniu krtani.

Leki złożone (*Hedera helix* L., *Thymus vulgaris* L.)

Opcją terapeutyczną w leczeniu kaszlu suchego mogą być złożone leki roślinne zawierające wyciąg z bluszczu i tymianku, które łagodzą napady suchego kaszlu poprzez działanie wielokierunkowe: przeciwzapalne, przywracające transport śluzowo-

-rzęskowy oraz normalizujące czynności wydzielnicze śluzówki dróg oddechowych [96, 97].

Kaszel produktywny

Leki roślinne wykazujące właściwości mukoaktywne są produkowane na bazie bluszczu pospolitego i tymianku właściwego, a mechanizmy ich działania opisano w charakterystyce poszczególnych leków.

Leki jednoskładnikowe

Wyciągi z liści bluszczu pospolitego (*Hedera helix* L.) są stosowane w leczeniu ostrych stanów zapalnych układu oddechowego, którym towarzyszy kaszel produktywny, w tym ostrego zapalenia oskrzeli o różnej etiologii czy zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli [98, 99]. Wśród składników aktywnych dominują saponiny triterpenowe, z których najważniejszą jest hederakozyd C metabolizowany do α -hederyny wykazującej działanie rozszerzające oskrzela (receptory β_2 -adrenergiczne) oraz właściwości sekretolityczne [88]. Hederyna pośrednio pobudza również receptory β_2 -adrenergiczne do produkcji surfaktantu w pęcherzykach płucnych [100]. Właściwości te sprawiają, że surowiec może być stosowany w kaszlu produktywnym. Skuteczność leczenia w badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo potwierdzono u dorosłych [101, 102]. W nieinterwencyjnym badaniu z udziałem ponad 1000 dzieci w wieku szkolnym (6–12 lat) chorych na ostre zapalenie oskrzeli również wykazano skuteczność tego preparatu. Obserwowano wyraźną poprawę kliniczną w trakcie 7-dniowego leczenia [103]. U dzieci i dorosłych potwierdzono działanie ekstraktu z bluszczu w ostrym zapaleniu oskrzeli w prospektywnym, otwartym, nieinterwencyjnym badaniu kohortowym. Wyniki badania Kruttschnitt i wsp. wykazały, że ekstrakt z liści bluszczu ma podobną skuteczność do acetylocysteiny w odniesieniu do poprawy funkcji oddechowych u dzieci i dorosłych [104]. Badania potwierdzają również skuteczność preparatów *H. helix* u dzieci i młodzieży oraz dobry profil bezpieczeństwa leczenia [98, 103, 104]. Zalecenia dotyczące stosowania standaryzowanych preparatów bluszczu pospolitego w ostrych zapaleniach oskrzeli znalazły się w krajowych rekomendacjach postępowania w zakażeniach układu oddechowego [105].

Tymianek właściwy (*Thymus vulgaris* L.) stanowi składnik wielu preparatów stosowanych w schorzeniach górnych dróg oddechowych w celu łagodzenia objawów związanych z kaszlem i chrypką. Głównym składnikiem aktywnym ziela tymianku

jest olejek eteryczny, w którego składzie występują tymol i karwakrol oraz związki flawonoidowe. Składniki aktywne ziela tymianku wykazują działanie antybakteryjne, wykrztuśne i rozkurczowe, wpływają na ruchliwość i pracę nabłonka migawkowego w układzie oddechowym, przez co przyspieszają ewakuację zalegającego śluzu [106]. Ekstrakty z tymianku działają także przeciwzapalnie poprzez hamowanie aktywności hialuronidazy, zmniejszenie wydzielania prostaglandyn i cytokin prozapalnych oraz zwiększenie poziomu IL-10 [107]. W badaniach składniki olejku poza działaniem przeciwzapalnym wykazywały również aktywność przeciwwirusową poprzez wpływ na główne białka zewnętrzne wirusa grypy: hemaglutyninę i neuraminidazę [108].

Leki złożone (*Hedera helix* L., *Thymus vulgaris* L.)

Połączenie ekstraktów tymianku i bluszczu powoduje synergizm ich działania, co pozwala na zastosowanie niższych dawek i poprawę profilu bezpieczeństwa przy zachowaniu wysokiej skuteczności terapeutycznej. W badaniach eksperymentalnych wykazano jego aktywność mukoregulacyjną, hamowanie odpowiedzi zapalnej i przebudowy oskrzeli (komórki kubkowe) oraz upośledzenia funkcjonowania aparatu śluzowo-rzęskowego. Preparat łagodzi napady suchego kaszlu, ogranicza produkcję gęstej wydzieliny, zmniejsza jej lepkość oraz napięcie powierzchniowe, rozszerza światło drzewa oskrzelowego i ułatwia odkrztuszanie [109–112]. Skuteczność i bezpieczeństwo ekstraktu płynnego z liści tymianku i bluszczu u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli z produktywnym kaszlem oceniono u 361 chorych dorosłych w badaniu z randomizacją, podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo. Wykazano 50-procentowe zmniejszenie napadów kaszlu w stosunku do wartości wyjściowych o 2 dni wcześniej w porównaniu z grupą placebo oraz istotnie szybszą regresję objawów (*bronchial severity score* – BSS) [98].

W badaniach obserwacyjnych przeprowadzonych u ponad 7000 dzieci i dorosłych chorych na ostre zapalenie oskrzeli porównano skuteczność i bezpieczeństwo preparatów będących połączeniem ekstraktów tymianku i bluszczu z ambroksolem i N-acetylocysteiną. Wyniki potwierdziły, że ziołowe preparaty złożone były skuteczniejsze klinicznie i miały lepszy profil bezpieczeństwa, a działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły jedynie u 5% przyjmujących preparat ziołowy [113]. Szybsze ustępowanie objawów choroby stwierdzono również w grupie 1234 dzieci

w wieku 2–17 lat leczonych syropem złożonym [114]. Skuteczność kliniczną leku złożonego w redukcji kaszlu i działanie przeciwzapalne jednoznacznie wykazano w metaanalizie poświęconej preparatom ziołowym [115].

Wyżej wymienione surowce roślinne stanowią podstawowe składniki pojedynczych lub złożonych leków o udokumentowanym i potwierdzonym w badaniach klinicznych działaniu w leczeniu kaszlu.

Inne ekstrakty roślinne

Dodatkowo w infekcjach układu oddechowego stosuje się wyciągi (ekstrakty) z innych gatunków roślin. Substancje roślinne wykazują korzystne efekty farmakologiczne, natomiast w Polsce stanowią przede wszystkim składniki suplementów diety (np. owoc bzu czarnego) bądź istnieją ograniczenia wiekowe ich stosowania (jeżówka purpurowa, 1,8-cyneol).

Bez czarny (*Sambucus nigra* L.) jest rośliną tradycyjnie stosowaną w łagodzeniu objawów przeziębienia. Surowcem wykorzystywanym w lecznictwie jest kwiat bzu. Ekstrakt z owoców bzu stanowi składnik suplementów diety. Znajdują się w nich flawonoidy (rutyna), antocyjany, witaminy (z grupy B i C), garbniki oraz kwasy fenolowe. W badaniach wykazano aktywność antyoksydacyjną [116, 117], przeciwzapalną [118, 119], przeciwbakteryjną, przeciwwirusową i antyadhezyjną bzu czarnego [120–123].

Jeżówka purpurowa (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.) – pojedyncze wyciągi z korzenia i ziela (wodne, alkoholowe oraz sok) są stosowane pomocniczo w infekcjach górnych dróg oddechowych oraz profilaktyce przeziębienia od 12. roku życia. Zawarte w jeżówce substancje aktywne (w tym echinakozyd) wspierają odpowiedź układu immunologicznego [124–127]. Jeżówka purpurowa jest także składnikiem preparatów złożonych.

Bicykliczny monoterpenny eter otrzymywany z liści eukaliptusa – 1,8-cyneol (*Cineolium*) – przynosi korzystny efekt w leczeniu kaszlu produktywnego, m.in. poprzez zwiększanie klirensu śluzowo-rzęskowego [128], oraz działa przeciwzapalnie [129, 130]. Aktywność 1,8-cyneolu potwierdzono w badaniu dotyczącym ostrego zapalenia zatok i ostrego zapalenia oskrzeli [131, 132]. Lek może być stosowany u dzieci powyżej 12. roku życia.

Wyciąg z korzenia pelargonii afrykańskiej (*Pelargonium sidoides* DC.) zawiera kumaryny, fenolokwasy, flawonoidy i proantocyjanidyny. Wykazano jego aktywność przeciwwirusową, przeciwbakteryjną

oraz immunomodulującą. W badaniach klinicznych stwierdzono, że wyciąg z korzenia pelargonii łagodzi częstość i nasilenie objawów kaszlu oraz skraca czas trwania infekcji układu oddechowego [133, 134]. Większość preparatów zawierających ekstrakt z pelargonii w Polsce to produkty mające status suplementów diety.

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 miałyby rejestrację dla najmłodszych dzieci, a także obaw o możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych [135, 136].

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

- wyjaśnienie opiekunom dziecka, że większość infekcji układu oddechowego u dzieci wywołana jest przez wirusy, ma charakter samoograniczający się i nie wymaga leczenia. Należy podkreślić, że kaszel jest typowym objawem zakażeń układu oddechowego, ma charakter odruchu obronnego i ułatwia oczyszczanie dróg oddechowych z powstającej tam wydzieliny. Nie powinien zatem być rygorystycznie zwalczany;
- zapewnienie choremu dziecku zwiększonej podaży płynów;
- zadbanie o drożność nosa dziecka, aby zapewnić możliwość oddychania drogą fizjologiczną i ograniczyć sptywanie wydzieliny do dróg oddechowych, co prowokuje do kaszlu. W tym celu można zastosować roztwory chlorku sodowego w stężeniu fizjologicznym lub hipertoniczne (krople, spray), a następnie za pomocą aspiratora usuwać rozrzedzoną wydzielinę;
- odpowiednie nawilżenie błon śluzowych układu oddechowego poprzez zastosowanie nawilżaczy powietrza w pomieszczeniu, w którym przebywa dziecko i/lub nebulizacji z soli fizjologicznej.

Dzieciom poniżej 2. roku życia nie należy podawać leków objawowych OTC stosowanych w zakażeniach układu oddechowego (m.in. leki przeciwkaszlowe, mukoaktywne, przeciwhistaminowe) ze względu na brak udowodnionego działania w tej grupie wiekowej oraz duże ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych [135, 136].

Dzieci w pierwszych miesiącach życia z infekcjami układu oddechowego przebiegającymi z kaszlem ze względu na ryzyko szybkiej progresji objawów i ciężkiego przebiegu choroby powinny być skonsultowane z lekarzem.

Podsumowanie – zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci

Ostry kaszel u dzieci jest w większości przypadków spowodowany wirusowymi infekcjami układu oddechowego i ma samoograniczający się charakter. Poszerzenia diagnostyki i odpowiedniej terapii wymagają dzieci z objawami alarmowymi i wskaźnikowymi.

Przewlekły kaszel u dzieci (trwający powyżej 4 tygodni) jest zawsze objawem niepokojącym, wymaga dalszego postępowania diagnostycznego.

Podstawowymi badaniami dodatkowymi wskazanymi we wstępnej diagnostyce przewlekłego kaszlu są zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej oraz badanie spirometryczne.

Podejrzenie swoistej przyczyny kaszlu jest wskazaniem do przeprowadzenia ukierunkowanych badań diagnostycznych i często specjalistycznego leczenia.

W przypadku przewlekłego produktywnego kaszlu o niezmnijającym się nasileniu, przy braku objawów alarmowych i wskaźnikowych, należy podejrzewać przewlekające się bakteryjne zapalenie oskrzeli i zastosować 14-dniową antybiotykoterapię amoksyycyliną z kwasem klawulanowym.

W przypadku przewlekłego kaszlu suchego o niezmnijającym się nasileniu, przy braku objawów alarmowych i wskaźnikowych, należy rozważyć czujne wyczekiwanie przez kolejne 4 tygodnie (najczęstsza przyczyna to poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli) i w razie braku poprawy podjąć próbę leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami przez 4–8 tygodni. Po tym czasie lek należy odstawić i obserwować pacjenta pod kątem nawrotu objawów.

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 z uwagi na znacznie większe bezpieczeństwo terapii preferowane są leki o działaniu obwodowym.

Preparaty przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym nie powinny być stosowane u dzieci. Należy wziąć pod uwagę, że substancje te znajdują się

w wielu złożonych preparatach, także sprzedawanych bez recepty.

Zaleganie wydziału w drogach oddechowych jest wskazaniem do stosowania leków mukoaktywnych, w tym o działaniu mukolitycznym, mukoregulującym, sekretolitycznym i mukokinetycznym.

Spośród preparatów roślinnych stosowanych w kaszlu u dzieci należy wybierać jedno- lub wieloskładnikowe leki o standaryzowanym składzie i działaniu potwierdzonym w badaniach klinicznych. Złożone leki roślinne o synergistycznym działaniu ekstraktów mogą być stosowane w łagodzeniu napadów suchego kaszlu, a także w leczeniu kaszlu produktywnego, ponieważ wykazują działanie mukoaktywne.

U dzieci poniżej 2. roku życia w celu łagodzenia objawów infekcji układu oddechowego nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych, mukoaktywnych, przeciwhistaminowych (i innych 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

- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K i wsp. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901136.
- Dąbrowska M, Białek-Gosk K, Grabczak EM, Krenke K. Kaszel w codziennej praktyce klinicznej. Medical Education, Warszawa 2020.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS; on behalf of CHEST Expert Cough Panel. Managing chronic cough as a symptom in children and management algorithms: CHEST guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158: 303-329.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS i wsp. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ* 2013; 347: f7027.
- Shields MD, Bush A, Everard ML i wsp. British Thoracic Society Cough Guidelines Group. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63(supl 3): iii1-iii15.
- Birring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and pediatric cough guidelines. Ready for overhaul? *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 137-114.
- 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.
- Massie J. Cough in children. When does it matter? *Pediatr Respir Rev* 2006; 7: 9-14.
- Shields MD, Doherty GM. Chronic cough in children. *Paediatr Respir Rev* 2013; 14: 100-138.
- Bergamini M, Kantar A, Cutrera R; Interest Group IPC. Analysis of the literature on chronic cough in children. *Open Respir Med J* 2017; 11: 1-9.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MW i wsp. Use of management pathways or algorithm in children with chronic cough CHEST Guideline and expert panel report. *Chest* 2017; 151: 875-883.
- Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD001831.
- 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.
- Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udo EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD007094.
- Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimental-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992; 5: 143-147.
- Melillo G, Malandrino S, Rossoni G i wsp. General pharmacology of the new antitussive levodropropizine. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1998; 38: 1144-1150.
- 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.
- Kim DS, Sohn MH, Jang GC. Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treatment* 2002; 22: 1029-1034.
- De Blasio F, Dicipinigitis PV, Rubin BK. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough* 2012; 23: 1.
- 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.
- Fiocchi A, Zuccotti GV, Vignati B. Evaluation of the treatment with levodropropizine of respiratory diseases in children. *Pediatr Med Chir* 1989; 11: 519-522.
- Dropropizyna – charakterystyka produktu leczniczego.
- Mikó P. The use and safety of butamirate containing drops, syrup and depot tablets in Hungary. *Orv Hetil* 2005; 146: 609-612.
- Holtzman SG. Discriminative stimulus effects of dextromethorphan in the rat. *Psychopharmacology* 1994; 116: 249-254.
- 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.
- Zajac M, Andrzejczyk A, Kuich A i wsp. Recreational usage of dextromethorphan – analysis based on internet users experiences. *Przegl Lek* 2013; 70: 525-527.
- Dekstrometorfan – charakterystyka produktu leczniczego.
- Vora A, Nadkar MY. Codeine: a relook at the old antitussive. *J Assoc Physicians India* 2015; 63: 82-85.
- Stingl JC, Rotthauwe J. Codeine – restrictions on use for children and teenagers. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1093-1095
- 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.
- Gardiner SJ, Chang AB, Marchant JM, Petsky HL. Codeine versus placebo for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD011914.
- Kodeina – charakterystyka produktu leczniczego.

33. Logan BK. Combined dextromethorphan and chlorpheniramine intoxication in impaired drivers. *J Forensic Sci* 2009; 54: 1176-1180.
34. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil* 2013; 4: 75-82.
35. Schifano F, Chiappini S, Miuli A i wsp. Focus on Over-the-counter drugs' misuse: a systematic review on antihistamines, cough medicines, and decongestants. *Front Psychiatry* 2021; 12: 657397.
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. Ndour CD, Ahmed K, Nakagawa T i wsp. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathog* 2001; 30: 121-127.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Eroshenko D, Polyudova T, Korobov V. N-acetylcysteine inhibits growth, adhesion and biofilm formation of Gram-positive skin pathogens. *Microb Pathog* 2017; 105: 145-152.
54. 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.
55. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-623.
56. 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.
57. 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.
58. Rumack BH, Peterson RG. Acetaminophen overdose: incidence, diagnosis, and management in 416 patients. *Pediatrics* 1978; 62 (5 Pt 2 Suppl): 898-903.
59. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT i wsp. Effects of erdo- steine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 344-350.
60. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Effects on the reactive oxygen species of erdo- steine and its metabolite in vitro. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 435-440.
61. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C i wsp. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdo- steine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 304-308.
62. Dal Negro RW, Visconti M, Turco P. Efficacy of erdo- steine 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.
63. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E i wsp. Influence of erdo- steine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 1988; 43: 585-590.
64. Pappova L, Kazimierova I, Joskova M i wsp. Acute and chronic effects of oral erdo- steine on ciliary beat frequency, cough sensitivity and airway reactivity. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1023: 1-10.
65. Busin S, Clerici R, Nitti F. Erdo- steine: evaluation of mucorheological and immunosecretory parameters in patients with bronchial phlogistic pathology. *Med Praxis* 1991; 12: 197-205.
66. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A i wsp. Activity of erdo- steine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 1991; 58: 91-94.
67. Bisetti A, Mancini C. Mucolytic activity of erdo- steine: double blind clinical trial vs placebo. *Arch Medicina Interna* 1995; 47: 89-97.
68. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdo- steine in the treatment of chronic obstructive

- bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23: 135-144.
69. Balli F, Bergamini B, Calistru P i wsp. Clinical effects of erdoesteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 16-22.
 70. Bechara KJ, Vergara AT, Higuera ZG i wsp. Amoxicilina/ erdoesteina en el tratamiento de bronquitis. Estudio pediátrico controlado. *Rev Mex Pueric Ped* 1999; 6: 245-250.
 71. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I i wsp. Effectiveness of erdoesteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010; 99: 585-589.
 72. Hamilton WF, Palmer KN, Gent M. Expectorant action of bromhexine in chronic obstructive bronchitis. *Br Med J* 1970; 3: 260-261.
 73. Owsiański J, Ciężarek M, Kamińska M i wsp. Flegamina – polski odpowiednik Bisolvonu. Wyniki badań klinicznych. *Pol Tyg Lek* 1980; 35: 449-451.
 74. 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.
 75. 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.
 76. 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.
 77. Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G i wsp. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14: 452-467.
 78. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 1119-1129.
 79. Peralta J, Poderoso JJ, Corazza C i wsp. Ambroxol plus amoxicillin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 969-971.
 80. 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.
 81. Gené R, Poderoso JJ, Corazza C i wsp. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 967-968.
 82. Spatola J, Poderoso JJ, Wiemeyer JC i wsp. Influence of ambroxol on lung tissue penetration of amoxicillin. *Arzneimittelforschung* 1987; 37: 965-966.
 83. Wiemeyer JC. Influence of ambroxol on the broncho-pulmonary level of antibiotics. *Arzneimittelforschung* 1981; 31: 974-976.
 84. 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.
 85. Chenot JF, Weber P, Friede T. Efficacy of ambroxol lozenges for pharyngitis: a meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 45.
 86. Woroń J, Korbut R. Niepożądane działania leków w pediatrii – jak zminimalizować ryzyko. *Galicyska Gazeta Lekarska* 2008; 6: 38-43.
 87. Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP i wsp. Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2): CD008888.
 88. Główny Inspektorat Farmaceutyczny. Ustawa Prawo farmaceutyczne i akty wykonawcze. gif.gov.pl. Dostęp: 15.02.202.
 89. Puodziunienis G, Janulis V, Milasius A, Budnikas V. Development of cough-relieving herbal teas. *Medicina (Kaunas)* 2005; 41: 500-505.
 90. Szumny D, Szypuła E, Szydłowski M i wsp. Leki roślinne stosowane w chorobach układu oddechowego. *Dent Med Probl* 2007; 44: 507-515.
 91. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. Fito-terapia i leki roślinne. PZWL, Warszawa 2007; 249.
 92. ESCOP Monographs. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. *Lichen islandicus*. 2nd ed. 2003; 286-289.
 93. Sutowska M, Nosalova G, Franova S, Kardosova A. The antitussive activity of polysaccharides from *Althaea officinalis* L. var. *robusta*, *Arctium lappa* L. var. *hercules* and *Prunus perlica* L., *Batsh*. *Bratisl. Lek Listy* 2007; 108: 93-99.
 94. Braeutigam M, Franz G. Structural features of *Plantago lanceolata* mucilage. *Planta Medica* 1985; 51: 293-297.
 95. Taskova R, Evstatieva L, Handjieva N, Popov S. Iridoid patterns of genus *Plantago* L. and their systematic significance. *Z Naturforsch* 2002; 57 c: 42-50.
 96. Wagner L, Cramer H, Klose P i wsp. Herbal medicine for cough: a systemic review and met-analysis. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 359-368.
 97. 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. *Arzneimittelforschung* 2006; 56: 652-660.
 98. 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.
 99. Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C. A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575[®]. *Planta Med* 2015; 81: 968-974.
 100. Sieben A, Prenner L, Sorkalla T i wsp. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the Winding behavior, Dynamics and regulation of beta2-adrenergic receptors. *Biochemistry* 2009; 48: 3477-3482.
 101. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM i wsp. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00019-2019.
 102. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM i wsp. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575[®]) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie* 2016; 71: 504-509.
 103. Lang C, Staiger C, Wegener T. Ivy in everyday paediatric use: administration of EA 5751 to schoolchildren for the treatment of acute bronchitis. *Z Phytother* 2015; 36: 192-196.
 104. Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the efficacy and safety of ivy leaf (*Hedera helix*) cough syrup compared with acetylcysteine in adults and children with acute bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2020; 2020: 1910656.
 105. Hryniewicz W, Albecht P, Radzikowski A (red.). Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2016. www.antybiotyki.edu.pl.

106. Wienkotter N, Begrow F, Kinzinger U i wsp. The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. *Planta Med* 2007; 73: 629-635.
107. Ocaña A, Reglero G. Effects of thyme extract oils (from *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, and *Thymus hyemalis*) on cytokine production and gene expression of oxLDL-stimulated THP-1-macrophages. *J Obes* 2012; 2012: 10470.
108. Vimalanathan S, Hudson J. Anti-influenza virus activity of essential oils and vapors. *Amer J Essential Oils Nat Prod* 2014; 2: 47-53.
109. Seibel J, Pergola C, Werz O i wsp. A combination of thyme and ivy exerts potent anti-inflammatory and mucus-normalizing activity in vivo and inhibits 5-LO and PDE4. *Bionorica SE*; 2013 (Abstract).
110. Seibel J, Pergola C, Werz O i wsp. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine* 2015; 22: 1172-1177.
111. Seibel JM, Pack O, Wosikowski K i wsp. Bronchipret® is a potent inhibitor of citric acid-induced cough in guinea pigs and exerts beneficial effects on dysregulated goblet cell number and ciliary beat frequency. *Nat Heart Lung Instit (London)* 2014; 6: 26-28.
112. Seibel J, Wosikowski K, Haunschild J. A herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and ivy leaf fluid extracts (Bronchipret® syrup) improves the pathology in LPS-induced bronchoalveolitis. *Phytofarm* 2013 (Abstract).
113. Ismail Ch, Willer G, Steindl H. Bronchipret in cases of acute bronchitis. A cohort study with Bronchipret versus chemically defined substances. *Swiss J Integrative Med* 2003; 15: 171-175.
114. Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Noninterventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. *MMW Fortschr Med* 2006; 149: 69-74.
115. Wagner L, Cramer H, Klose P i wsp. Herbal medicine for cough: a systemic review and met-analysis. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 359-368.
116. Jimenez P, Cabrero P, Basterrechea JE i wsp. Effects of short-term heating on total polyphenols, anthocyanins, antioxidant activity and lectins of different parts of dwarf elder (*Sambucus ebulus* L.). *Plant Foods Hum Nutr* 2014; 69: 168-174.
117. Topoľská D, Valachová K, Rapta P i wsp. Antioxidative properties of *Sambucus nigra* extracts. *Chem Pap* 2015; 69: 1202-1210.
118. Thole JM, Kraft TF, Sueiro LA, Kang YH i wsp. A comparative evaluation of the anticancer properties of European and American elderberry fruits. *J Med Food* 2006; 9: 498-504.
119. Ulbricht C, Basch E, Cheung L i wsp. An evidence-based systematic review of elderberry and elderflower (*Sambucus nigra*) by the Natural Standard Research Collaboration. *J Diet Suppl* 2014; 11: 80-120.
120. Severi E, Hood DW, Thomas GH. Sialic acid utilization by bacterial pathogens. *Microbiology* 2007; 153 (Pt 9): 2817-2822.
121. Varki A. Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature* 2007; 446: 1023-1029.
122. Krawitz C, Mraheil MA, Stein M i wsp. Inhibitory activity of a standardized elderberry liquid extract against clinically relevant human respiratory bacterial pathogens and influenza A and B viruses. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 16.
123. Fukushima K, Takahashi T, Ito S i wsp. Terminal sialic acid linkages determine different cell infectivities of human parainfluenza virus type 1 and type 3. *Virology* 2014; 464-465: 424-431.
124. Lamer-Zarawska E, Kowal-Gierczak B, Niedworok J. *Fito-terapia i leki roślinne*. PZWL, Warszawa 2007.
125. Strzelecka H, Kowalski J. *Encyklopedia zielarstwa i ziołolecznictwa*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2000; 206-207.
126. Di Piero F, Rapacioli G, Ferrara T, Togni S. Use of a standardized extract from *Echinacea angustifolia* (Polinacea) for the prevention of respiratory tract infections. *Altern Med Rev* 2012; 17: 36-41.
127. Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. *Echinacea purpurea: pharmacology, phytochemistry and analysis methods*. *Pharmacogn Rev* 2015; 9: 63-72.
128. Kaspar P, Regges R, Dethlefsen U i wsp. Secretolytics in comparison. Change of mucociliary frequency and lung-function following therapy with cineole and ambroxol. *Atemw-Lungenkrkh* 1994; 20: 605-614.
129. Juergens UR, Stober M, Schmidt-Schilling L i wsp. Anti-inflammatory effects of eucalyptol (1,8-cineole) in bronchial asthma: inhibition of arachidonic acid metabolism in human blood monocytes ex vivo. *Eur J Med Res* 1998; 3: 407-412.
130. Juergens UR, Stober M, Vetter H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. *Eur J Med Res* 1998; 3: 508-510.
131. Kehrl U, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114: 738-742.
132. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind trial. *Cough* 2013; 9: 25.
133. Careddu D, Pettenazzo A. *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med* 2018; 11: 91-98.
134. Wagner L, Cramer H, Klose P i wsp. Herbal medicine for cough: a systematic review and meta-analysis. *Forsch Komplementmed* 2015; 22: 359-368.
135. 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. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/ucm051137>.
136. American Academy of Pediatrics. Withdrawal of cold medicines: addressing parent concerns. <http://www.aap.org/en-us/professional-resources/practice-support/Pages/Withdrawal-of-Cold-Medicines-Addressing-Parent-Concerns>.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Katarzyna Krenke
Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa
e-mail: katarzynakrenke@gmail.com