

**Stawomir From**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Centralny Szpital Kliniczny MON, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

# Miejsce acetylocysteiny w leczeniu kaszlu u dzieci i dorosłych

## Acetylcysteine as a drug in cough treatment in children and adults

**Streszczenie**

Podstawą właściwego leczenia kaszlu jest odpowiednie rozpoznanie jego rodzaju, czyli stwierdzenie, czy mamy do czynienia z kaszlem nieproduktywnym (tzw. suchym) czy też produktywnym (tzw. mokrym). Jeśli pacjenta męczy kaszel mokry, wskazane jest zastosowanie rozrzedzających wydzielinę oskrzelową mukolityków, np. działającej bezpośrednio na strukturę śluzu acetylocysteiny. Bezwzględnie nie należy w takiej sytuacji podawać leków hamujących odruch kaszlu (przeciwkaszlowych). Zgodnie z zaleceniami ekspertów należy pamiętać o odpowiednim nawodnieniu chorego.

**Słowa kluczowe**

kaszle produktywny, mukolityki, leczenie kaszlu, acetylocysteina

**Abstract**

An essential point of proper cough treatment is identification of its type, whether we are dealing with a nonproductive (dry) cough or productive (wet) cough. If the patient suffers from productive cough, it is indicated to start a treatment with thinning secretion mucolytics, for example with acetylcysteine, acting directly on the structure of mucus. Drugs that inhibit cough (antitussive) in such case are absolutely contraindicated. According to the experts recommendations, the patient should be adequately rehydrated.

**Key words**

productive cough, mucolytics, treatment of cough, acetylcysteine

## Wprowadzenie

Kaszel należy do najczęstszych objawów ze strony układu oddechowego. Jest fizjologicznym mechanizmem obronnym, którego zadaniem jest oczyszczanie krtani, tchawicy i oskrzeli z wydzieliny, ciał obcych oraz mikroorganizmów.

Do wyzwolenia odruchu kaszlowego dochodzi wskutek podrażnienia gałązek nerwu błędnego przez receptory kaszlowe znajdujące się w obrębie układu oddechowego (w gardle, krtani i oskrzelach). Receptory są pobudzane przez bodźce:

- mechaniczne, np. ciało obce, wydzielina w drogach oddechowych,
- chemiczne, m.in. dym tytoniowy, zanieczyszczenia środowiska,
- fizyczne, np. zimne powietrze.

Ponieważ kaszel jest zjawiskiem fizjologicznym, należy pamiętać, że kasłać mogą także osoby zdrowe – nawet kilkanaście razy na dobę i również w nocy. Zwiększenie częstotliwości kaszlu oraz pojawienie się wydzieliny najczęściej towarzyszy zapaleniom zatok, oskrzeli i płuc.

W wyniku infekcji wydzielina w drogach oddechowych staje się lepka i gęsta. Praca rzęsek zostaje upośledzona i nie radzą sobie one z usuwaniem lepkiego śluzu na zewnątrz. Wydzielina zalega więc w drogach oddechowych, a pacjent ma problem z jej odkrztuszeniem.

Gdy przyczyną zakażenia dróg oddechowych jest wirus, kaszel jest zazwyczaj łagodniejszy, a wydzielina oskrzelowa bezbarwna lub biała. Przy zakażeniu bakteryjnym kaszel jest intensywniejszy, a wydzielina zmienia barwę na żółtą, zieloną lub brunatną.

Należy pamiętać, że po infekcjach kaszel może utrzymywać się nawet do 6 tygodni. Przyczyną tego stanu jest zniszczenie rzęsek śluzówki oskrzeli oraz powstająca nadreaktywność drzewa oskrzelowego na różne bodźce, takie jak: zimne powietrze, ostre zapachy czy dym nikotynowy [1].

Ze względu na czas trwania kaszel dzieli się na ostry i przewlekły, natomiast z uwagi na jego charakter – na suchy i mokry (kaszel produktywny).

Najczęstszą przyczyną kaszlu ostrego, poza zakażeniem dróg oddechowych, jest:

- zaostrzenie astmy oskrzelowej,
- ciało obce w drogach oddechowych,
- odma.

Wśród przyczyn kaszlu przewlekłego należy uwzględnić możliwość występowania:

- nieswoistego kaszlu poinfekcyjnego,
- astmy oskrzelowej,

- rozstrzeni oskrzeli,
- mukowiscydozy,
- choroby refluksowej przełyku,
- śródmiąższowego zapalenia płuc,
- narażenia na dym tytoniowy i inne zanieczyszczenia,
- kaszlu psychogenego [2].

Zasady prawidłowej diagnostyki kaszlu oraz jego leczenia zostały ostatnio ujęte w „Rekomendacjach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ” przygotowanych przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [3].

## Diagnostyka kaszlu

Ustalenie przyczyn kaszlu jest w wielu przypadkach możliwe dzięki szczegółowo zebranemu wywiadowi. Dane z wywiadu pomocne w diagnostyce kaszlu to:

- wiek pacjenta, szczególnie ważny w przypadku dzieci,
- okoliczności pojawienia się kaszlu,
- charakterystyka kaszlu,
- pora roku i dnia, w których kaszel występuje,
- reakcja na podawane leki,
- przyjmowanie leków mogących wywołać kaszel,
- obecność objawów dodatkowych (np. objawy infekcji górnych dróg oddechowych, objawy alergiczne, neurologiczne, zapalenia stawów, zaburzenia hematologiczne).

W badaniu przedmiotowym należy uwzględnić:

- ogólny stan zdrowia pacjenta,
- występowanie gorączki,
- występowanie duszności i stopień jej nasilenia,
- obecność świstu oddechowego,
- odgłos opukowy,
- inne zjawiska osłuchowe oraz objawy ze strony innych narządów, np. wysypka lub objawy alergicznego nieżyty nosa.

W większości przypadków kaszlu ostrego nie są konieczne badania diagnostyczne [4].

Szczególną uwagę należy zwrócić na:

- kaszel z nagłym początkiem z epizodem zakrztuszenia (podejrzanie aspiracji ciała obcego),
- kaszel u noworodka,
- problemy z połykaniem oraz zaburzenia rozwoju w przypadku dzieci,
- mokry kaszel utrzymujący się ponad 3–4 tygodnie,
- nasilenie się objawów kaszlu,

- współwystępujące z kaszlem:
  - » krwioplucie,
  - » utratę masy ciała,
  - » nocne poty,
  - » duszność [3].

### Leczenie kaszlu suchego

W leczeniu suchego, uporczywego kaszlu stosuje się leki przeciwkaszlowe.

Dzieli się je na substancje o działaniu:

- obwodowym, np. lewodropizyna – aktywność przeciwkaszlowa tej substancji polega na hamowaniu czynności i wydzielania neuropeptydów z włókien C należących do składowych łuku odruchowego kaszlu [5];
- ośrodkowym – butamirat i dekstrometorfan (substancje nieopiodowe) oraz kodeina (substancja opiodowa) [3, 6].

W postępowaniu przy suchym kaszlu ważne jest unikanie czynników drażniących. Pomocne mogą być inhalacje solą fizjologiczną (zmniejszające podrażnienie krtani), wcieranie w skórę klatki piersiowej olejków eterycznych oraz zastosowanie miodu.

### Leczenie kaszlu mokrego

Generalną zasadą w leczeniu kaszlu mokrego jest jego łagodzenie. W tym przypadku nie wolno stosować leków o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym, np. dekstrometorfanu czy kodeiny. Substancje te mogą zwiększyć zaleganie wydzieliny w górnych drogach oddechowych i w związku z tym przedłużyć oraz powikłać przebieg infekcji – zalegająca wydzielina jest bowiem doskonałą pożywką dla bakterii, co sprzyja przekształceniu infekcji wirusowej w chorobę bakteryjną.

W przypadku kaszlu produktywnego najważniejsze jest rozrzedzenie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych, co znacznie ułatwia jej odkrztuszenie.

Zastosowanie leku wykrztuśnego, mimo że nasila kaszel, zmniejsza dolegliwości pacjenta związane z zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych. Leki stosowane w leczeniu kaszlu produktywnego to leki mukoaktywne, ułatwiające usunięcie nadmiaru wydzieliny i/lub normalizujące wydzielanie śluzu w drogach oddechowych.

Według zaproponowanego przez polskich ekspertów umownego podziału wśród tych leków wyróżnia się:

- leki sekretolityczne – 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,
- leki mukokinetyczne – pobudzają transport śluzowo-rzęskowy, wywierając wpływ na pracę rzęsek.

Niektóre leki wykazują jednocześnie kilka mechanizmów działania, stąd umowność powyższego podziału [3].

Preparaty mukoaktywne należy przyjmować rano i w ciągu dnia, najpóźniej 4 godziny przed snem.

Najpopularniejszymi mukolitykami stosowanymi zarówno u dzieci, jak i u dorosłych są bromheksyna, ambroksol i acetylocysteina.

Bromheksyna to syntetyczna pochodna alkaloidu wazocyny. Metabolizowana jest w wątrobie do ambroksolu, który także wykazuje działanie farmakologiczne, ale działa silniej i szybciej niż bromoheksyna. Oba wymienione leki mają taki sam mechanizm działania – powodują depolimeryzację kwaśnych mukopolisacharydów wytwarzanych przez komórki nabłonka dróg oddechowych i pobudzają produkcję polisacharydów obojętnych, co prowadzi do zmniejszenia lepkości śluzu i zwiększenia jego elastyczności. Zmniejszają również absorpcję wody w komórkach nabłonka dróg oddechowych, przez co zwiększają nie tylko płynność śluzu, lecz także jego objętość [7]. Jest to działanie niekorzystne, zwłaszcza u dzieci, u których zbytne upłynnienie śluzu może doprowadzić do zwiększenia liczby epizodów kaszlu.

### Zastosowanie acetylocysteiny

Mukolitykiem o innym mechanizmie działania niż bromheksyna i ambroksol jest acetylocysteina. Jest to acetylowana forma naturalnie występującego aminokwasu L-cysteiny. Jego działanie na strukturę śluzu ma charakter bezpośredni i polega na rozrywaniu wiązań dwusiarczkowych stabilizujących śluz. Powoduje to zmniejszenie lepkości wydzieliny, jej łatwiejszą ewakuację i transport. Dzięki temu acetylocysteina ułatwia odkrztuszenie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych oraz poprawia czynność nabłonka oddechowego.

Co ważne, stosowanie acetylocysteiny nie prowadzi do zwiększenia liczby napadów kaszlu. Lek działa

zarówno w obrębie śluzu jałowego, jak i ropnego, biorąc udział w depolimeryzacji długich nici kwasów nukleinowych pochodzących z rozpadłych komórek zapalnych i nabłonkowych [7]. Dodatkowo, poprawiając klirens śluzowo-rzęskowy, wpływa na zmniejszenie produkcji śluzu stymulowanej przez zakażenie bakteryjne [8].

Korzystny wpływ w tym zakresie wykazano zarówno podczas przewlekłej terapii [9], jak i w stosowaniu krótkotrwałym podczas ostrych infekcji układu oddechowego [10].

Ważnym dodatkowym mechanizmem działania acetylocysteiny jest obniżanie zdolności bakterii (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) do adhezji do komórek nabłonka gardłowego [11]. Ponadto, w związku z obecnością grup tiolowych, *N*-acetylocysteina wykazuje aktywność antyoksydacyjną – zarówno bezpośrednią, jak i pośrednią. Oznacza to, że może unieczynniać wolne rodniki w zmienionych zapalnie lub niedotlenionych komórkach [12, 13].

Ze względu na szeroki zakres efektu działania *N*-acetylocysteiny wskazania rejestracyjne tego leku obejmują:

- choroby dróg oddechowych przebiegające z produkcją dużej ilości wydzieliny śluzowej i śluzowo-ropnej, np. mukowiscydoza,
- zapalenie zatok,
- wysiękowe zapalenie ucha środkowego,
- leczenie niewydolności oddychania w przypadku długotrwałej wentylacji mechanicznej.

Ze względu na działanie przeciwwolnorodnikowe acetylocysteina wydaje się lekiem mukolitycznym z wyboru u pacjentów palących tytoń. Dym tytoniowy stymuluje makrofagi do tworzenia wolnych rodników, u palaczy mają więc one więcej ziarnistości zawierających elastazę, jak również produkują czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów. Aktywowane przez dym makrofagi pęcherzykowe są odpowiedzialne za uwalnianie aminorodnika nadtlenkowego. Dym tytoniowy hamuje ruch rzęsek i w konsekwencji prowadzi do zwiększonego wnikania wirusów do płuc. Stosując acetylocysteinę u palaczy tytoniu, można nie tylko poprawić oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, lecz dodatkowo przerwać łańcuch niekorzystnych zdarzeń biorących początek we wzmożonej ekspozycji drzewa oskrzelowego na wolne rodniki [14].

Acetylocysteina jest lekiem, który można stosować w połączeniu z zastosowanym antybiotykiem. Zalecana jest jednak dwugodzinna przerwa pomiędzy przyjmowaniem acetylocysteiny a antybiotykiem.

Warto rozpisać pacjentowi godziny przyjmowania każdego z preparatów.

Leki zawierające acetylocysteinę stosowane w leczeniu kaszlu mokrego mają różną postać farmaceutyczną, którą można dostosować do potrzeb pacjenta (syrop, saszetki do rozpuszczania, tabletki musujące). Dzieciom powyżej 3. roku życia (w dawce 100 mg 2–3 razy dziennie) można podawać:

- syrop zawierający 20 mg acetylocysteiny w 1 ml,
- saszetki do rozpuszczania i tabletki musujące w dawce 100 mg.

Dzieciom w wieku 6–14 lat (w dawce 200 mg 2 razy na dobę) podaje się:

- tabletki musujące,
- proszek do sporządzania roztworu doustnego,
- roztwór doustny – syrop.

U osób powyżej 14. roku życia najwygodniejszą formą podania są tabletki musujące w dawce 600 mg podawane w jednorazowej dawce dziennej rano.

Wygodę podawania leku zapewnia niewątpliwie strzykawka dozująca, która jest dołączona do niektórych dostępnych na rynku syropów zawierających acetylocysteinę. Taki sposób podawania dzieciom syropu daje gwarancję zażycia pełnej dawki leku. Rodzic ma pełną kontrolę nad aplikacją syropu.

### Jednoczesne leczenie kaszlu suchego i mokrego

Na rynku dostępne są preparaty reklamowane jako specyfiki działające jednocześnie na kaszel mokry i suchy.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w skład powyższych preparatów wchodzi: wyciąg płynny z ziela tymianku, nalewka z korzenia pierwiosnka lekarskiego oraz sulfogwajakol.

Jak podkreślają autorzy ostatnich polskich rekomendacji dotyczących leczenia kaszlu, leki roślinne – ze względu na brak jednoznacznie udowodnionej skuteczności działania – mają ograniczone zastosowanie w terapii kaszlu.

Jak podkreślają autorzy ostatnich polskich rekomendacji dotyczących leczenia kaszlu, leki roślinne nie mają jednoznacznie udowodnionej skuteczności działania. Podejmując decyzję terapeutyczną, należy pamiętać, że publikacje naukowe mające na celu wykazanie efektywności tych preparatów, choć liczne, mają najczęściej niedużą wartość naukową. Tylko pojedyncze badania nie budzą wątpliwości metodycznych i zostały przeprowadzone z zachowaniem wysokich standardów, tzn. metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo i randomizacją [3].

## Podsumowanie

N-acetylocysteina stosowana w leczeniu kaszlu mokrego jest lekiem o wielokierunkowym działaniu, udowodnionej skuteczności i generalnie korzystnym profilem bezpieczeństwa [15], cechującym się szybkim działaniem terapeutycznym.

Zastosowanie tej substancji pozwala na szybkie pozbycie się wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych, dzięki czemu nie dopuszcza się do rozwoju infekcji bakteryjnej.

Lek jest dostępny również bez recepty.

W trakcie leczenia mokrego kaszlu należy pamiętać o odpowiednim nawodnieniu chorego. Podczas leczenia zaleca się picie zwiększonej ilości płynów, można stosować też inhalacje parowe.

Warto pamiętać, że oklepywanie pleców chorego ułatwia odrywanie się śluzu od ściany oskrzeli, jego odkrztuszanie, ewakuację poza drogi oddechowe i może stanowić ważny czynnik wspomagający leczenie preparatami mukolitycznymi. W przeciwieństwie do ambroksolu i bromheksyny acetylocysteina nie zwiększa objętości śluzu, dzięki czemu odkrztuszanie jest łatwiejsze. Szybciej dochodzi do pozbycia się wydzieliny z dróg oddechowych, co skraca czas trwania terapii.

### Piśmiennictwo

1. Marcdante KJ, Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. Nelson Pediatrics. Tom 2 (red. wyd. polskiego A. Milańskiego). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2013.
2. 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.
3. Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Krenke K i wsp. Rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w kaszlu u dzieci dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ* 2016; 4: 305-321.
4. Birring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 35: 137-144.
5. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol* 1992; 5: 143-147.
6. Rygalski M, Zawisza E. Leczenie kaszlu infekcyjnego. *Lek w Polsce* 2015; 8: 46-50.
7. Mrówka-Kata K, Kata D, Namysłowski G i wsp. Miejsce leków mukolitycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; 4: 59-64.
8. 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.
9. Todisco T, Polidori R, Rossi F i wsp. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139: 136-141.
10. Olivieri D, Marsico SA, Del Donno M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985; 139: 142-145.
11. 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.
12. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. 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.
13. Gillissen A, Nowak D. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-623.
14. Łuczyński R, Nowak D. Wykorzystanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych. *Lekarz* 2003; 12: 10-14.
15. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD003124.