Možnosti ovlivnění akutního kašle v rámci respiračních infekcí u dětí

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.
Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Respirační infekce jsou jedno z nejčastějších infekčních onemocnění postihující, jak děti tak i dospělé. Kašel jako symptom nemocí z nachlazení může procházet fází suchého kašle, která střídá fázi produktivního kašle. U dětí je vhodné se vyvarovat centrálně působících antitusik, z periferních antitusik se nejvhodněji jeví použití levodropropizinu, u produktivního kašle probíhá dlouhodobě diskuse a přehodnocování přínosů jednotlivých mukomodulačních léčiv, dle doporučení je preferován erdostein. Z tradičních prostředků je i předními experty doporučován med a přípravky na bázi medových sirupů k ovlivnění frekvence a intenzity kašle u dětí.

Klíčová slova: akutní respirační infekce, antitusika, mukoaktivní látky, přírodní produkty, med, medový sirup.

Possibilities of influencing acute cough of respiratory infections in children

Respiratory infections are one of the most common infectious diseases affecting both children and adults. Cough, as a symptom of a cold illness, can go through a phase of dry cough which alternates with a phase of productive cough. In children, it is advisable to avoid centrally acting antitussives. The use of levodropropizine seems to be the most suitable of peripheral antitussives. For productive cough there is a long-term discussion and reassessment of the benefits of mucomodulatory drugs. According to recommendations, erdostein is recommended. From traditional medicine it is recommended even by leading experts to use honey and preparations based on honey syrups to influence the frequency and intensity of cough in children.

Key words: acute respiratory infections, antitussives, mucoactive substances, natural products, honey, honey syrup.

Úvod

Respirační infekce jsou jedno z nejčastějších infekčních onemocnění postihující jak děti, tak i dospělé. Výskyt řady z nich má sezónní ráz, mají velký epidemiologický význam a jsou snadno přenosné. Mohou být způsobeny řadou virů. Vzhledem k množství původců nezabraňuje prodělání onemocnění opakování podobného infektu.

Kašel u respiračních infekcí

Kašel je důležitým příznakem onemocnění dýchacích cest a pro mnohá z nich je typ kašle typický. Kašel je základní obranný reflex dýchání, napomáhá udržovat volně průchodné dýchací cesty. Akutní kašel bývá nejčastěji součástí nově se manifestujícího respiračního infektu. Etiologicky se nejčastěji jedná o virové infekce, popřípadě infekce způsobené bakteriálními původci respiračních onemocnění (1–4). Kašel jako symptom nemocí z nachlazení, může procházet fází suchého kašle, která za 2–3 dny střídá fázi produktivního kašle. Suchý dráždivý neproduktivní kašel vzniká dážděním tusigenních zón. Značně obtěžuje, nebezpečný je hlavně u kojenců a malých dětí. Přestože často nastávají situace, kdy pacienta fyzicky vyčerpává i produktivní kašel a zejména na noc je snaha kašel utlumit, je nevhodné podávat antitusika a mukoaktivní léčiva zároveň, a to pro jejich zcela opačný výsledný efekt (i když obvykle nelze hovořit o opačném mechanismu účinku). Rozhodně není vhodné současně podávat jakékoliv antitusikum s mukolytikem zvyšujícím produkci hlenu (5–6). U dětí se můžeme setkat s problémem vykašlávání hlenů, dítě často hleny polyká a poté je vyzvrací.

Neproduktivní kašel

Suchý dráždivý kašel, který značně obtěžuje, můžeme ovlivnit centrálními, nebo periferními antitusiky. Kodeinová antitusika působí centrálně v prodloužené míše, kde tlumí centrum pro kašel. Zástupci centrálně působících antitusik kodein a dextrometorfan vykazují i mírné analgetické vlastnosti, ovlivňují vigilitu a dechové centrum. Jejich antitusická aktivita je často na úkor jejich nežádoucích účinků u dospělých a závažných nežádoucích účinků u dětí zahrnující útlum dechového centra, ospalost, závislost aj. Jsou nevhodné u astmatiků a pacientů s dalšími dechovými obtížemi (1, 5–6). Z pohledu medicíny založené na důkazech, závěry studií u dětí nedoporučují centrálně působící antitusika (7, 12). Kodein je nevhodný u malých dětí

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D., kotolovah@pharm.muni.cz
Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita
Palackého třída, 1946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2020; 21(5): 315–319
Článek přijat redakcí: 9. 9. 2020
Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2020

a mladistvých k tlumení kašle. Farmakovigilační výbor PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) doporučil omezit používání léčivých přípravků obsahujících kodein pro léčbu kašle a nachlazení u dětí z důvodu rizika závažných nežádoucích účinků, včetně problémů s dýcháním. U dětí je konverze kodeinu na morfin variabilní a nepředvídatelná, a tudíž je tato populace více náchylná k manifestaci nežádoucích účinků (8).

Mezi nekodeinová antitusika patří butamirát s předpokládaným centrálním účinkem a dropropizin a levodropropizin s periferním účinkem (1). Levodropropizin je periferně působící antitusikum, indikováno pro krátkodobou symptomatickou léčbu kašle u dospělých a dětí od 2 let. Levodropropizin je levotočivý izomer racemického dropropizinu, antitusické účinky vycházejí z periferního působení na tracheobronchiální úrovni prostřednictvím inhibice na úrovni C-vláken. Periferní antitusický účinek je patrně důsledkem jeho schopnosti modulovat hladiny neuropeptidu v dýchacím traktu, v *in vitro* experimentu ovlivnil uvolňování neuropeptidů z C-vláken. Levodropropizin vykazuje afinitu k H_1 histaminovým a alfa adrenergním receptorům, neváže se na betaadrenergní, muskarinové ani opioidní receptory. Antitusické účinky jsou doprovázeny antialergickým a bronchospasmolytickým působením (9, 10). Je velmi dobře tolerován, nežádoucí účinky se vyskytují velmi vzácně (incidence < 1/100 000). Lékové interakce nejsou známy, levodropropizin nevykazuje lékové interakce s dalšími léčivy běžně používanými k léčbě bronchopulmonálních onemocnění (11).

Metaanalýza klinických studií s levodropropizinem sledující jeho účinnost u dětské a dospělé populace v porovnání s ostatními antitusiky naznačuje, že účinnost levodropropizinu je srovnatelná, nebo i mírně lepší, než u ostatních antitusik jak kodeinového, tak i nekodeinového typu. Levodropropizin je účinné antitusikum u dětí a dospělých se statisticky potvrzenými lepšími celkovými výsledky účinnosti oproti centrálním antitusikům, pokud jde o snížení intenzity a frekvence kašle a noční probuzení. Tento výsledek dále dokládá příznivější poměr risk/benefit levodropropizinu při léčbě kašle než u jiných antitusik. Dle doporučení odborných společností a regulatorních orgánů v oblasti léčiv je vhodné se u dětí zcela vyvarovat používání centrálně působících antitusik. Pokud budeme vycházet z těchto informací, můžeme říct, že použití levodropropizinu dává jistou záruku, že je patrně nejlépe tolerované antitusikum vůbec (9–12).

Tab. 1. *Centrální antitusika*

Léčivo		Léková forma	Typ výdeje	Schválené použití u dětí dle SPC
dextrometorfan	Robitussin junior na suchý dráždivý kašel®	sirup	VP	2–12
	Mugotussol®	sirup	VP	od 12 let
	Dinarex®	sirup	VP	od 12 let
kodein	Codein slovakofarma®	tablety	RP	od 12 let

VP – volně prodejný, RP – na lékařský předpis

Tab. 2. *Nekodeinová antitusika*

Léčivo		Léková forma	Typ výdeje	Schválené použití u dětí dle SPC
butamirát	Sinecod®	kapky	VP*	od 2 měsíců
		sirup	VP	od 3 let
		tablety s prodlouženým uvolňováním	VP	od 12 let
	Tussical®	sirup	VP	od 3 let
	Tussin®	kapky	VP	od 2 měsíců
dropropizin	Ditustat®	kapky	VP	od 6 měsíců
levodropropizin	Levopront sirup®	sirup	VP	od 2 let
	Levopront kapky®	kapky	VP	od 2 let
	Levopront®	tablety	VP	od 12 let

**Podávání kapek dětem do dvou let je možné pouze na doporučení lékaře.*

Přehled dostupných monokompozitních léčivých přípravků s indikací ovlivnění suchého, kašle u dětí (aktualizováno k září 2020 dle SPC a SÚKL), přináší tabulka 1 a 2.

Produktivní kašel

Léčba produktivního kašle zahrnuje mukoaktivní látky (ambroxol, bromhexin, acetylcystein, erdostein, karbocystein) a expektorancia (guaifenezin). Tyto látky usnadňují expektoraci a zlepšují evakuaci sekretu z dýchacích cest.

Z pohledu současných znalostí medicíny založené na důkazech rizika podávání mukoaktivních substancí u dětí pod 2 roky na ovlivnění akutního kašle u respiračních infekcí, převažují nad možnými přínosy této léčby. U malých dětí mohou expektorancia paradoxně vést k hypersekreci hlenu nadměrnou stimulací pohárkových buněk. Malé děti navíc hleny často polykají, což může vést ke zvracení a dehydrataci – proto je potřeba hleny odsávat a doplňovat tekutiny (dostatečná hydratace se také podílí na mukolýze) (12–13).

Na žádost SÚKLu ze dne 6. 3. 2018 bylo vypracováno stanovisko České pediatrické společnosti k léčivým látkám s mukolytickým účinkem u dětí v prvních dvou letech života. Na znění stanoviska se podíleli i odborníci z České společnosti dětské pneumologie ČLS JEP. Stanovisko konstatuje, že v r. 2008 vydala FDA doporučení, ve kterém udává, že u dětí pod 2 roky věku by se neměla mukolytika s ohledem na nízkou evidenci účinku a bezpečnostní rizika vůbec podávat. Toto doporučení se původně týkalo OTC přípravků, postupně se však rozšířilo i na vyšší věkové skupiny až do 4 let věku. EMA také v přehodnocení bezpečnosti přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin v roce 2015 (EMA/PRAC/800767/2015) PRAC dospěla k názoru, že u věkové skupiny do 4 let věku rizika použití bromhexinu převažují nad pozitivy a u ambroxolu dokonce i u starších věkových skupin dětí (0–6 let). Erdostein je v současnosti považován za nejúčinnější mukolytikum, jeho efektivitu potvrdila i kontrolovaná klinická hodnocení (14–16).

Dle stanoviska Odborné společnosti praktických dětských lékařů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně ze dne 8. 3. 2019 jako reakce na přehodnocení rozhodnutí regulačních agentur několika evropských zemí zpřísnit podmínky užití mukolytik v dětském věku, vyplývá doporučení omezení použití přípravků obsahující ambroxol na doporučení konzultace s lékařem při podání dětem do 2 let a přípravky ponechat v režimu volného prodeje. V případě acetylcysteinu a karbocysteinu stanovisko navrhuje zařadit léky v lékové formě určené převážně pro děti předškolního věku do skupiny vázané na lékařský předpis (17).

INZERCE

Erdostein jako mukomodulační látka zvyšuje fluiditu hlenu, usnadňuje expektoraci, má i antioxidační a antimikrobiální vlastnosti. Volně prodejný prášek pro přípravu suspenze je určen pro děti od 12 let, mladistvé a dospělé k léčbě akutních i chronických onemocnění horních a dolních dýchacích cest. Na lékařský předpis jsou k dispozici lékové formy erdosteinu zahrnující prášek pro přípravu suspenze určený pro děti od 15 kg a tvrdé tobolky pro dospělé. Erdostein je obecně velmi dobře snášen, nežádoucí účinky jsou minimální, ojediněle byly popsány GIT intolerance. Pro nedostatek informací se nedoporučuje jeho podávání v graviditě a laktaci. Lékové interakce nebyly popsány. Erdostein má širokou škálu zajímavých farmakologických vlastností, významných pro léčbu onemocnění dýchacích cest. Metabolity erdosteinu napadají disulfidické můstky vázající glykoproteinová vlákna bronchiálního sekretu, a tím způsobují snížení elasticity a viskozity hlenu, zvýšená fluidita hlenu usnadňuje jeho expektoraci z dýchacích cest. Duální antibiotický účinek erdosteinu je dán inhibicí bakteriální adheze a schopností zvýšit koncentrace antibiotik ve sputu a urychlit jejich nástup účinku. Erdostein snižuje tvorbu kyslíkových radikálů, zvyšuje koncentraci glutathionu, má tak protektivní vliv na dýchací cesty, předchází poškození respiračního traktu smogem a kouřem. Erdostein vykazuje i lokální antiflogistický efekt snížením tvorby některých prozánětlivých cytokinů a eikosanoidů. Erdostein představuje novou terapeutickou možnost jak na poli samoléčení, tak i u dalších respiračních onemocnění (18–22).

Přehled dostupných monokompozitních léčivých přípravků s indikací produktivního kašle u dětí (aktualizováno k září 2020 dle SPC a SÚKL) přináší tabulka 3.

Tab. 3. *Léčiva produktivního kašle*

Léčivo		Léková forma	Typ výdeje	Schválené použití u dětí dle SPC
acetylcystein	ACC® ACC 100 NEO®, ACC 200 NEO® ACC 200® ACC LONG® Mucobene® NAC AL 600® Sanomux® Solmucol® Solmucol 200®	sirup šumivé tablety tvrdé tobolky šumivé tablety granule pro perorální roztok šumivé tablety šumivé tablety pastilky granule pro perorální roztok	VP VP VP VP VP VP VP VP VP VP	od 2 let od 2 let, od 6 let od 6 let od 14 let pro mladistvé nad 14 let od 14 let od 14 let od 4 let od 6 let
ambroxol	Ambrobene® Ambrosan® Ambroxol® Mucosolvan® Mucosolvan junior® Neo-bronchol® Solvolan®	roztok sirup tablety tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním tablety roztok měkká pastilka roztok sirup pastilky sirup	VP VP VP VP VP VP VP VP VP VP	od 1 měsíce od 1 měsíce od 5 let od 12 let od 6/12 let dle síly přípravku min. věk není uveden od 6 let min. věk není uveden min. věk není uveden od 6 let od 1 roku
bromhexin	Bromhexin 12 KM® Bromhexin 8 KM® Bromhexin Berlin-Chemie®	kapky kapky kapky tablety	VP VP VP	od 6 let od 12 let od 2 let od 6 let
erdostein	Erdomed®	prášek pro perorální suspenzi granule pro perorální suspenzi	RP VP	děti od 15 kg od 12 let
guaifenezin	Robitussin expectorans na odkašlávání®	sirup	VP	od 2 let
karbocystein	Pectodrill na vlhký kašel®	sirup	VP	od 6 let

Přírodní prostředky v léčbě kašle

Přírodní prostředky jsou s výhodou používány v terapii onemocnění dýchacích cest, mají historický základ a jejich význam přetrval i v současné medicíně. Respirační onemocnění horních cest dýchacích (HCD) patří mezi nemoci spojené se sezónním snížením imunity, proto je často používáno rostlinných drog s nespecifickým imunomodulačním účinkem, ve spojení s antibakteriálním a antiseptickým účinkem. Tyto vlastnosti fytofarmak mohou představovat účinnou pomoc při onemocněních cest dýchacích, zkracovat trvání nemoci a snižovat nutnost antibiotické terapie.

Mezi léčivé rostliny využívané u respiračních infekcí můžeme zařadit např. tymián, proskurník, mateřídoušku, lípu, jitrocel, echinaceu, pelargonii a řadu dalších.

K přírodním prostředkům dále patří med a propolis jako polykomponentní produkt včel, obsahující celou řadu biologicky aktivních látek (23–24).

Včelí produkty u akutních respiračních infekcí

Med je tradičně využíván již od pradávna a jeho „magické" vlastnosti a všestrannost mu předurčily významnou roli v historii. Zmínky o medu nacházíme jak ve staré indické medicíně, tak u starých Egypťanů a Římanů, využívání medu bylo také součástí různých náboženských a léčebných rituálů. Med se tradičně využíval na celou řadu potíží jako jsou kašel a nachlazení, bolesti v krku, hojení ran, problémy GIT a řadu dalších.

Současná věda má dostatek poznání o složení a účincích medu. Med obsahuje glukózu, fruktózu, flavonoidy, fenolické kyseliny, enzymy, Fe, Zn, vitamíny A, E, K, B1, B2, B6, C a další aktivní složky. Řada studií *in vitro* dokazuje antimikrobiální, antivirotické, antioxidační a protizánětlivé účinky (25–26).

Propolis je tradičně využíván pro léčení celé řady nemocí, ale největší zájem vzbuzují jeho antibakteriální, protizánětlivé a imunomodulační účinky. Protizánětlivý účinek propolisu je spojován zejména s obsahovými látkami typu fenolů, terpenoidů, steroidů a aminokyselin. Hlavním mechanismem protizánětlivé aktivity propolisu je inhibice cyklooxygenázy a následná inhibice tvorby prostaglandinů,

vychytávání volných radikálů, inhibice syntézy oxidu dusnatého, snížení produkce prozánětlivých cytokinů a imunosuprese. Propolis vykazuje protizánětlivou aktivitu jak v in vitro, tak v in vivo modelech různých akutních i chronických zánětlivých onemocnění. Data velkého počtu studií hodnotících antimikrobiální aktivitu propolisu ukazují, že je propolis aktivní hlavně proti Gram + bakteriím a proti Gram – bakteriím ve vyšších koncentracích. Propolis je dobře tolerován, je dobře snášen i malými dětmi (24).

Med byl také hodnocen v řadě klinických studií sledujících jeho účinek na průběh a ovlivnění respiračních infekcí u dětí a dospělých.

V roce 2007 proběhla zaslepená randomizovaná studie se 105 dětmi ve věku mezi 2–18 lety s akutní infekcí horních cest dýchacích. Soubor byl rozdělen do 3 skupin, které užívaly buď med, dextrometorfan (DM), nebo placebo po 2 dny. Byla hodnocena intenzita a frekvence kašle, kvalita spánku dítěte a kvalita spánku ošetřujícího rodiče. Výsledek studie dokládá efekt medu a dextrometorfanu oproti kontrole, přičemž nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi skupinou s medem a DM. Ve srovnání medu oproti DM a kontrole, rodiče hodnotili med příznivě pro symptomatickou úlevu od nočního kašle a zlepšení kvality spánku dětí (28).

Randomizovaná otevřená studie z roku 2010 hodnotila soubor 139 malých dětí ve věku 24–60 měsíců, s nočním kašlem během akutní infekce horních cest dýchacích. Jednodenní sledování rozdělilo soubor do 4 skupin které užívaly buď med, dextrometorfan (DM), difenhydramin (DF) nebo placebo. Studie dokládá efekt medu na snížení frekvence a tíži kašle oproti kontrolní skupině a stejný, nebo mírně lepší efekt, než u skupiny s DM a DF (29).

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie publikovaná v roce 2012 sledovala také, zdali existuje rozdíl mezi typem použitého medu. 300 dětí ve věku od 1 do 5 let bylo sledováno 1 den během akutní respirační infekce, soubor dětí byl rozdělen na 4 skupiny, z toho tři skupiny dostávaly 3 různé typy medu a jedna skupina byla kontrolní, která dostávala placebo. Výsledek studie ukázal přínos medu na frekvenci a tíži kašle oproti placebu. Studie neprokázala rozdíl mezi typem použitého medu na výsledný klinický efekt (30).

Med je tradičně doporučován také podávat s mlékem u akutních respiračních infekcí, tuto „babskou" radu hodnotila studie z roku 2015. Otevřená randomizovaná studie, trvající 3 dny sledovala 134 dětí mezi 2 a 14 lety s akutním kašlem, soubor dětí byl rozdělen do 3 skupin, první skupina dostávala med rozpuštěný v mléce, druhá skupina dextrometorfan a třetí skupina levodropropizin. Výsledky studie ukázaly, že po třech dnech je směs mléka s medem stejně efektivní jako použitá antitusika (31).

Med je na trhu také k dispozici v lékové formě medový sirup. Tuto lékovou formu medu a její efekt na tíži a frekvenci akutního kašle u dětí v rámci respirační infekce hodnotila randomizovaná, jednoduše zaslepená studie oproti sirupu s karbocysteinem z roku 2016. Studie zahrnovala 150 dětí od 2 do 5let s infekcí HCD provázenou kašlem. Studie probíhala po dobu 4 dní a sledovala frekvenci, typ a tíži kašle, dále sledovala kvalitu spánku jak dětí, tak i ošetřujících rodičů. Výsledky ukazují, že jak medový sirup, tak sirup s obsahem karbocysteinu byly dobře snášeny. Sirup na bázi medu prokázal rychlejší a větší úlevu od kašle již od první noci užívání, přičemž se tento trend signifikantně udržel i další dny (32).

Doporučení podávat med na zmírnění a ovlivnění frekvence kašle u akutních respiračních infekcí vychází z řady doporučení a z metaanalýzy publikované v roce 2017 (12).

Med můžeme podávat buď v jeho přirozené podobě jako potravinu, nebo můžeme využít na trhu dostupný medový sirup. V naší republice najdeme řadu fytofarmak ve formě sirupu obsahující převážně léčivé rostliny a několik příkladů sirupů obsahující med. Rozdíl mezi produkty obsahující med můžeme hledat hned v několika směrech. Za prvé je to samotná koncentrace medu v sirupu, která při dostatečném množství zajistí samokonzervační schopnosti preparátu a daná léková forma nemusí být obohacena o nevhodné konzervanty a zajistí také použitelnost až do konce expirace bez ohledu na dobu otevření sirupu. Za druhé medové sirupy bývají někdy obohaceny o další léčivé rostliny a aktivní složky, zde je třeba si všímat zdali nejde o alkoholové tinktury, které jsou nevhodné u dětí, ale upřednostňovat extrakty na vodné bázi. Za třetí je vhodné využití synergického uplatnění medu a propolisu spolu s dalšími složkami tradičně užívanými u nemocí z nachlazení a akutních respiračních infekcí doprovázených kašlem.

Závěr

Nejčastější příčinou akutního kašle u dětí je virová infekce horních dýchacích cest. V současné době máme širokou paletu léčiv a přírodních přípravků pro léčbu/samoléčbu kašle. Při výběru vycházíme z povahy kašle a přípravek vybíráme dle typu pacienta s minimalizací rizika a maximalizací účinku. Neúčelná farmakoterapie kašle u dětí může vést i k závažným nežádoucím účinkům. Nezbytnou součástí léčby je klid, dostatečné množství tekutin a lehká strava doplněná o vitaminy.

LITERATURA

1. Juřica J. Moderní terapie kašle, Prakt. lékáren. 2013; 9(6): 219–223.
2. Švarc M. Některé aspekty diagnostiky a terapie kašle zejména v těhotenství a u dětí Med. praxi 2017; 14(1): 16–20
3. Fojtů H. Kašel – diferenciální diagnostika a terapie, Remedia 2013; 23(3): 180–185.
4. Kotolová H. Symptomatická léčba chřipky a nachlazení, Doporučený postup, Česká lékárnická komora, verze RR 2018.
5. Juřica J. Farmakoterapie kašle ve zkratce, Prakt. Lékáren. 2017; 13(1): 306–311.
6. Kotolová H. Symptomatická léčba chřipky a nachlazení, Prakt. Lékáren. 2017; 13(1): 22–29.
7. Smith SM, et.al. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 11. Art. No.: CD001831.
8. Kodein – omezení používání pro léčbu kašle a nachlazení u dětí, SÚKL, farmakovigilační informace, 9. 6. 2015
9. Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith, JA, Canning BJ, Page CP. Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. Pharmacological Reviews, 2014; 66(2): 468.
10. Zanasi A, Lanata L, Fontana G, Saibene F, Dicpinigaitis P, De Blasio F. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2015; 10(1): 19.
11. MV-AISLP pro Windovs, verze 1.2020
12. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS; CHEST Expert Cough Panel. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. Chest. 2017; 152(5): 1021–1037.
13. Vančíková, Z. Kašel u dětí a možnosti jeho léčby. Pediatr. praxi 2015; 16(6): 395–400.
14. European Medicines Agency (EMA). Revised assessment report—procedure under article 31 of directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Ambroxol and bromhexine containing medicinal products. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/ambroxol-bromhexine-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf.EMA/PRAC/800767/2015. Published September 10, 2015.
15. Mallet P, Mourdi N, Dubus JC, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. PLoS One. 2011; 6(7): e22792.

Další literatura u autorky a na www.pediatriepropraxi.cz