

REDAKTOR DZIAŁU



Mgr farm.  
Ewa Kamińska

## Leki stosowane w przeziębieniu u dzieci

Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii  
i Żywienia Dzieci WUM  
Kierownik:  
prof. nadzw. dr hab. n. med.  
Andrzej Radzikowski

### Wprowadzenie

Leczenie objawowe zakażeń układu oddechowego (ZUO) jest powszechną praktyką, jednak leki stosowane w tych zakażeniach nie dość, że niekiedy ich skuteczność i bezpieczeństwo nie są dobrze udokumentowane badaniami klinicznymi, to na dodatek dostępne są bez recepty, nadużywane i często podawane niezgodnie ze wskazaniami.<sup>1</sup> Pomimo tych zastrzeżeń leki te, stosowane rozsądnie, należy uznać za potrzebne, zwłaszcza w aspekcie szybkiego narastania oporności bakterii na antybiotyki i ich powszechnego nadużywania w banalnych, wirusowych zakażeniach układu oddechowego.

Skuteczne łagodzenie objawów stanu zapalnego dróg oddechowych, takich jak ból, kaszel, obrzęk błony śluzowej, nadmierne wydzielanie i zaleganie gęstej wydzieliny w drogach oddechowych, a przede wszystkim zwalczanie gorączki, znacząco zmniejsza presję chorych i ich rodzin na tzw. skuteczne leczenie, czyli stosowanie niepotrzebnej antybiotykoterapii.<sup>2</sup>

### Leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe

Walka z bólem nie budzi istotnych kontrowersji, natomiast zwalczanie gorączki wciąż rodzi szereg wątpliwości i dyskusji.<sup>3</sup> Gorączka, jako naturalna reakcja na zakażenie, nie powinna być, zdaniem patofizjologów, pochopnie zwalczana, gdyż w badaniach *in vitro* wykazano większą sprawność niektórych elementów odpowiedzi odpornościowej w warunkach podwyższonej temperatury.<sup>4,5</sup> Nie jest to jednak tak jednoznaczne, gdyż inne dane wskazują, że fagocytoza i synteza immunoglobulin ulegają upośledzeniu na skutek gorączki.<sup>6,7</sup>

W związku z tymi wątpliwościami wielu klinicystów zaleca znaczną powściągliwość w zwalczaniu gorączki, a lęk towarzyszący jej występowaniu traktują oni jako przejaw fobii gorączkowej (fever phobia).<sup>8</sup> Gorączka budzi jednak niepokój, a niekiedy wręcz przerażenie rodziców, zwłaszcza gdy powoduje wystąpienie drgawek gorączkowych. Ponadto niezastosowanie leczenia przeciwgorączkowego lub jego nieskuteczność z reguły nasilają naciski na lekarza, aby zastosował – zdaniem wielu – jedyną skuteczną terapię, czyli podanie antybiotyku.

Aby zminimalizować te niepotrzebne naciski, w początkowym okresie zakażenia wirusowego powinno się stosować skuteczne leki przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Zalecają to brytyjskie i amerykańskie wytyczne, dotyczące m.in. leczenia ostrego zapalenia ucha środkowego (OZUŚ) i ostrego zapalenia zatok (OZZP),<sup>9-11</sup> a także rekomendacje polskie.<sup>12</sup> Przede wszystkim zaleca się stosowanie paracetamolu i ibuprofenu.<sup>13,14</sup>

## Paracetamol

Paracetamol jest typowym lekiem przeciwbólowym i przeciwgorączkowym działającym na ośrodkowy układ nerwowy. Hamuje w mózgu syntezę prostaglandyn (głównie PGE<sub>2</sub>), zmniejszając tym samym odpowiedź termostatu podwzgórzowego na działanie bakteryjnych i wirusowych pirogenów egzogennych oraz powstających pod ich wpływem pirogenów endogennych (IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ ). Ponadto w tym samym mechanizmie działania lek osłabia percepcję bólu, modyfikując funkcję synaps czuciowych na poziomie wzgórza, czyli trzeciego neuronu czuciowego. W przeciwieństwie do ibuprofenu, paracetamol nie działa przeciwzapalnie.

Biodostępność paracetamolu podanego doustnie wynosi ok. 80%, a w postaci musującej nawet powyżej 90%. Z odbyticy lek wchłania się gorzej (w ok. 60%). Mimo że po doodbytniczym podaniu dawki 15 mg/kg występują mniejsze stężenia paracetamolu we krwi, nie stwierdzono nasilenia skuteczności przeciwgorączkowej po zwiększeniu dawki do 30 mg/kg.<sup>15-19</sup>

Paracetamol ma bardzo duży wskaźnik terapeutyczny, tj. dużą rozpiętość między dawką terapeutyczną a toksyczną. Stężenie terapeutyczne (10 mg/l) jest 10 razy mniejsze niż najmniejsze stężenie toksyczne (120 mg/l). Liczba przypadkowych zatruć, przejawiających się hepatotoksycznością, spowodowanych nieświadomym stosowaniem leku występującego pod różnymi nazwami handlowymi, jest w związku z tym niezwykle mała. W przypadkach zastosowań samobójczych dawka terapeutyczna była przekraczana kilkadziesiąt razy.<sup>20-21</sup>

### BEZPIECZNE DAWKOWANIE PRZECIWGORĄCZKOWE I PRZECIWBÓLOWE PARACETAMOLU

Dawkowanie paracetamolu u dzieci ustalono na 15 mg/kg (dawka jednorazowa) oraz do 90 mg/kg (dawka dobową). dorosłym podaje się 750-1000 mg jednorazowo i do 4-5 g na dobę. Dawki te zapewniają osiągnięcie stężenia terapeutycznego leku we krwi wynoszącego 10-20 mg/l. Paracetamol wymaga regularnego podawania co 4-6 h, co wynika z jego farmakokinetyki i farmakodynamiki w ośrodkowym układzie nerwowym.<sup>22</sup> Wykazano, że początkowa nasycająca dawka paracetamolu 30 mg/kg pozwala osiągnąć lepsze działanie przeciwgorączkowe niż zastosowanie rutynowej dawki 15 mg/kg.<sup>23</sup>

Przeciwbólowe działanie paracetamolu podanego w powyższych dawkach badano na modelu opracowanym przez Schachtela, wykazując skuteczność leku w bólu ucha, gardła, zębów, głowy i bólach pooperacyjnych.<sup>24-28</sup> Stosowanie większych dawek nie zwiększyło działania przeciwbólowego.

## Ibuprofen

Ibuprofen jest typowym przedstawicielem grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ich działanie wynika z hamowania indukcyjnej cyklooksygenazy 2 (COX-2)

i wtórnego zahamowania syntezy prostaglandyn. Następstwem jest obwodowe i ośrodkowe działanie przeciwbólowe oraz ośrodkowe działanie przeciwgorączkowe.

Dodatkowe działanie przeciwzapalne ibuprofenu wiąże się z hamowaniem syntetazy tlenu azotu (NOS-2) i leukotrienu B<sub>4</sub> w ognisku zapalnym, a uzupełniające działanie przeciwbólowe wynika z hamowania syntetazy NO (NOS-3) w rdzeniu kręgowym oraz aktywacji serotoniny i ścieżki noradrenalinowej w rdzeniu kręgowym.

Ibuprofen jest kwasem, który wiąże się z albuminami krwi i dobrze przenika do tkanek, zwłaszcza zmienionych zapalnie. Podany przed posiłkiem szybko i niemal całkowicie (w 95%) wchłania się z przewodu pokarmowego. Okres półtrwania (ok. 120 min) jest praktycznie niezależny od dawki.<sup>29</sup>

Toksyczność ibuprofenu wobec przewodu pokarmowego wynika z blokowania indukcyjnej COX-1, przy czym podwojenie dawki znacząco nasila żołądkowo-jelitowe działania niepożądane.<sup>30-31</sup> Jego potencjalna nefrotoksyczność wynika z działania na nerkową konstitutywną COX-1. Działanie nefrotoksyczne ibuprofenu może się ujawnić w warunkach odwodnienia, np. u chorych z biegunką lub odmiedniczkowym zapaleniem nerek. Z tych powodów nie zaleca się stosowania ibuprofenu w ostrej biegunce i zakażeniu dróg moczowych.

Lek nie powinien być także stosowany w ospie wietrznej z powodu nasilonego ryzyka wystąpienia ropowicy i posocznicy paciorkowcowej.

### BEZPIECZNE DAWKOWANIE PRZECIWGORĄCZKOWE I PRZECIWBÓLOWE IBUPROFENU

W badaniach klinicznych wykazano bezpieczeństwo stosowania ibuprofenu podawanego co 6-8 h w dawkach wynoszących u dzieci do 10 mg/kg, a u dorosłych do 400 mg, tj. do 30 mg/kg/24 h u dzieci i do 1600 mg/24 h u dorosłych. Ibuprofen stosowany w tych dawkach okazał się tak samo bezpieczny, jak paracetamol podawany co 4 h w dawce 15 mg/kg u dzieci oraz 750-1000 mg u dorosłych, przy czym nie należy przekraczać 75 mg/kg/24 h u dzieci oraz 4 g/24 h u dorosłych.<sup>32-34</sup>

### PRZECIWGORĄCZKOWA I PRZECIWBÓLOWA SKUTECZNOŚĆ PARACETAMOLU I IBUPROFENU

Przeprowadzona w 2002 r. metaanaliza, porównująca paracetamol z placebo, wykazała, że dane potwierdzające skuteczność paracetamolu, jako leku zmniejszającego gorączkę, są niejednoznaczne i niewystarczające, co nie oznacza braku skuteczności leku, a jedynie, że liczba wiarygodnych badań jest zbyt mała, aby rzetelnie ocenić działanie terapeutyczne.<sup>35</sup>

Dwie dostępne metaanalizy nie wykazały korzystnego wpływu leków przeciwgorączkowych na zapobieganie drgawkom gorączkowym.<sup>36,37</sup>

W metaanalizie 16 badań randomizowanych, porównującej ibuprofen stosowany w dawkach 4-10 mg/kg oraz

paracetamol w dawkach 7-15 mg/kg, wykazano, że ibuprofen skuteczniej zmniejsza gorączkę w 2, 4 i 6 godzinie po podaniu oraz skuteczniej działa przeciwbólowo.<sup>38</sup>

W innej metaanalizie, porównującej działanie ibuprofenu i paracetamolu u dzieci, wykazano niewielką przewagę ibuprofenu w 6 godzinie po podaniu i brak różnic po wielokrotnym podaniu.<sup>39</sup>

W badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 m.ż. do 6 r.ż. wykazano, że ibuprofen w ciągu pierwszych 4 h skutecznie i porównywalnie do skojarzenia ibuprofenu z paracetamolem obniżał gorączkę, także skuteczniej niż paracetamol w monoterapii. W ciągu 24 h u dzieci otrzymujących oba te leki w leczeniu skojarzonym czas bez gorączki był o 4,4 h dłuższy niż w grupie otrzymującej jedynie paracetamol oraz o 2,5 h dłuższy niż w grupie leczonej samym ibuprofenem. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania działań niepożądanych.<sup>40</sup>

Ze względu na małą liczbę pacjentów, u których stosowano metodę naprzemiennego podawania paracetamolu i ibuprofenu, nie można określić bezpieczeństwa stosowania tej metody leczenia. Równocześnie istnieją przesłanki teoretyczne, wskazujące na potencjalne synergiczne działanie neurotoksyczne, ponadto opisano co najmniej jeden przypadek ostrej niewydolności nerek w następstwie stosowania leczenia naprzemiennego.<sup>41,42</sup>

## PODSUMOWANIE

W zwalczaniu bólu związanego z zapaleniem układu oddechowego należy stosować paracetamol lub ibuprofen.<sup>12</sup>

Nie zaleca się rutynowego leczenia przeciwgorączkowego, chyba że gorączce towarzyszy złe samopoczucie lub dyskomfort.<sup>12</sup>

Leczenie przeciwgorączkowe należy stosować u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka (choroby układu krążenia lub oddechowego).<sup>12</sup>

Naprzemienne stosowanie paracetamolu i ibuprofenu powinno być ograniczone jedynie do przypadków nieskuteczności jednego z leków stosowanych w monoterapii.<sup>12</sup>

## Leki przeciwkaszlowe

Kaszel jest odruchową odpowiedzią obronną układu oddechowego na wydzielinę zalegającą lub spływającą do gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli oraz na obecność ciała obcego w drogach oddechowych, a celem kaszlu jest ich oczyszczenie.<sup>43,44</sup> Choć kaszel jest ważnym mechanizmem obronnym i według zasad klasycznej pulmonologii nie należy go tłumić, w praktyce bywa dla niektórych chorych doznaniem męczącym lub wręcz bolesnym, wyczerpuje chorego, utrudnia pojenie, karmienie, przyjmowanie leków, a także poważnie zaburza sen. U tych chorych, pomimo istniejących zastrzeżeń oraz nie najlepszych danych klinicznych, może być pożyteczne zmniejszenie nasilenia kaszlu. Należy jednak pamiętać, że w ZUO nie wykazano skuteczności ani działających ośrodkowo dekstrome-

torfanu i kodeiny w dawce jednorazowej 1 mg/kg,<sup>45-48</sup> ani działających obwodowo estrów kwasu butyloaminobezoesowego, pochodnych oksadiazolu (np. oksolaminy), ani dropropizyny (np. lewodropropizyny) u dzieci i dorosłych. Wykazano natomiast zmniejszenie nasilenia kaszlu po zastosowaniu bromku ipratropium.<sup>49</sup>

Jedynie w badaniach z udziałem małych grup chorych na ostre zapalenie oskrzeli wykazano przewagę obwodowo działającego leku przeciwkaszlowego (lewodropropizyny) nad placebo.<sup>50</sup>

Stosowanie leków przeciwkaszlowych w pozaszpitalnym zapaleniu płuc (PZP) było przedmiotem tylko jednej metaanalizy z udziałem zaledwie 224 chorych, obejmującej trzy badania przeprowadzone u dorosłych oraz jedno u dzieci. Nie wykazano w niej istotnych różnic w porównaniu z placebo.<sup>51</sup>

#### PODSUMOWANIE

W ZUO nie zaleca się stosowania leków przeciwkaszlowych o działaniu ośrodkowym i obwodowym. Można je stosować tylko wyjątkowo.<sup>12</sup>

W zakażeniach górnych dróg oddechowych jako lek przeciwkaszlowy można zastosować bromek ipratropium.<sup>12</sup>

### Mukolityki, mukokinezyki

W drugiej fazie zapalenia dróg oddechowych należy zapewnić choremu prawidłowe nawodnienie i nawilżenie powietrza. Są to podstawowe i najbezpieczniejsze sposoby upłynniania gęstej wydzieliny śluzowej. Dziecko z ZUO, które odmawia picia, bez względu na przyczynę nie może być leczone w domu i jest to jedno z ważnych wskazań do hospitalizacji, m.in. w celu pozajelitowego nawodnienia. Rozrzedzanie wydzieliny w celu ułatwienia odkrztuszenia jest najważniejszym działaniem wspomagającym zarówno siły obronne organizmu w wirusowych zakażeniach dróg oddechowych, jak i antybiotykoterapię w zakażeniach bakteryjnych.

#### AMBROKSOL

Ambroksol i jego prekursor bromheksyna są przede wszystkim mukokinezykami, pobudzającymi komórki kubkowe oraz gruczoły surowicze do wzmożonego wydzielania, co prowadzi do upłynnienia wydzieliny. Leki te wykazują także działanie mukolityczne, powodując rozcieńczenie zalegającego śluzu wydzieliną bogatą w sIgA, laktoferynę i lizozym. Pobudza to ruch rzęsek i wzmacnia miejscową obronę przed drobnoustrojami. Ambroksol stymuluje również wytwarzanie surfaktantu w pęcherzykach płucnych.<sup>52</sup> Udowodniono także antyoksydacyjne i przeciwzapalne działanie ambroksolu<sup>53</sup> oraz zmniejszenie pozakaznej nadreaktywności oskrzeli.<sup>54</sup> Ambroksol i bromheksyna zwiększają przenikanie amoksycyliny do śluzu dróg oddechowych.<sup>55,56</sup>

#### KARBOKSYMETYLOCYSTEINA

Lek ten jest zarówno mukokinezykiem, jak i mukolitykiem. Aktywuje transferazę sialylową, zwiększając syntezę kwaśnych polianionowych sialomucyn bogatych w kwas N-acetyloneuraminowy, oraz upłynnia śluz. Karboksymetylocysteina rozrywa także mostki dwusiarczkowe. Lek ma również właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne.<sup>57</sup>

#### ACETYLOCYSTEINA (ACC)

Acetylocysteina jest pochodną aminokwasu cysteiny. Dzięki wolnej grupie sulfhydrylowej rozbija mostki dwusiarczkowe łączące nici mukopolisacharydów i mukoprotein. Dodatkowo upłynnia kompleksy białkowe i DNA, których zawartość wzrasta w procesie zapalnym i przyczynia się do zwiększonej lepkości śluzu. ACC ma również działanie antyoksydacyjne przez wiązanie wolnych rodników oraz zmniejsza przyczepność bakterii do nabłonka dróg oddechowych.<sup>57,58</sup>

#### ERDOSTEINA

Erdosteina jest tiolaktonową pochodną homocysteiny, będącą mukokinezykiem i mukolitykiem stosowanym w postaci proleku. Wykazuje działanie zarówno upłynniające śluz, jak i przeciwbakteryjne oraz przeciwzapalne.<sup>59,60</sup> Erdosteina, poza oddziaływaniem na właściwości śluzu, zmniejsza także jego objętość,<sup>61</sup> działa również antyoksydacyjnie.<sup>62,63</sup> W badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą wykazano istotnie większe stężenia klarytromycyny i amoksycyliny w śluzie chorych z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli. Potwierdzono to w wielośrodkowym badaniu z udziałem 237 chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), a także u 158 dzieci z ostrym ZUO, wymagających zastosowania antybiotykoterapii.<sup>64</sup>

Badania nad zastosowaniem mukokinezyków i mukolityków są nieliczne i nie najwyższej jakości. Brakuje badań potwierdzających skuteczność tych leków w ostrym zapaleniu oskrzeli. W dostępnej metaanalizie, obejmującej badania z udziałem zaledwie 224 chorych na przewlekłe zapalenie płuc (trzy badania u dorosłych i jedno u dzieci), nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z placebo.<sup>51</sup>

#### PODSUMOWANIE

W ostrym zapaleniu oskrzeli zaleca się stosowanie leków mukolitycznych.<sup>12</sup>

Nie zaleca się stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu płuc.<sup>12</sup>

### Stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej

Stosowanie leków z tej grupy ( $\alpha$ -sympatykomimetyków, tj. pobudzających głównie receptory  $\alpha$ -adrenergiczne) ma długą tradycję, szczególnie w leczeniu wirusowych

zakażeń górnych dróg oddechowych. Wyróżniamy tu leki o działaniu miejscowym stosowane w kroplach do nosa lub w rozpylaczach do nosa (ksylometazolina, nafazolina, oksymetazolina) oraz podawane doustnie o działaniu ogólnym (efedryna i pseudoefedryna).

Należy podkreślić, że wyniki badań klinicznych nie są tak optymistyczne, jak odczucia lekarzy i chorych. W metaanalizie obejmującej 7 badań przeprowadzonych wśród dorosłych<sup>65</sup> wykazano umiarkowaną poprawę po jednorazowym podaniu leku zaledwie u 6% badanych oraz u ok. 4% po podawaniu leku przez 3-5 dni. W metaanalizie dotyczącej dzieci z zapaleniem ucha środkowego z wysiękiem<sup>66</sup> nie wykazano przewagi tych leków nad placebo, stwierdzając natomiast częstsze w stosunku do placebo występowanie działań niepożądanych.

Stosowanie leków obkurczających naczynia błony śluzowej oraz przeciwhistaminowych w przebiegu kaszlu i przeziębienia u dzieci poniżej 2 r.ż. jest przedmiotem szczególnej uwagi ze względu na doniesienia o bardzo poważnych reakcjach niepożądanych, ze zgonami niemowląt włącznie.<sup>67-69</sup>

#### PODSUMOWANIE

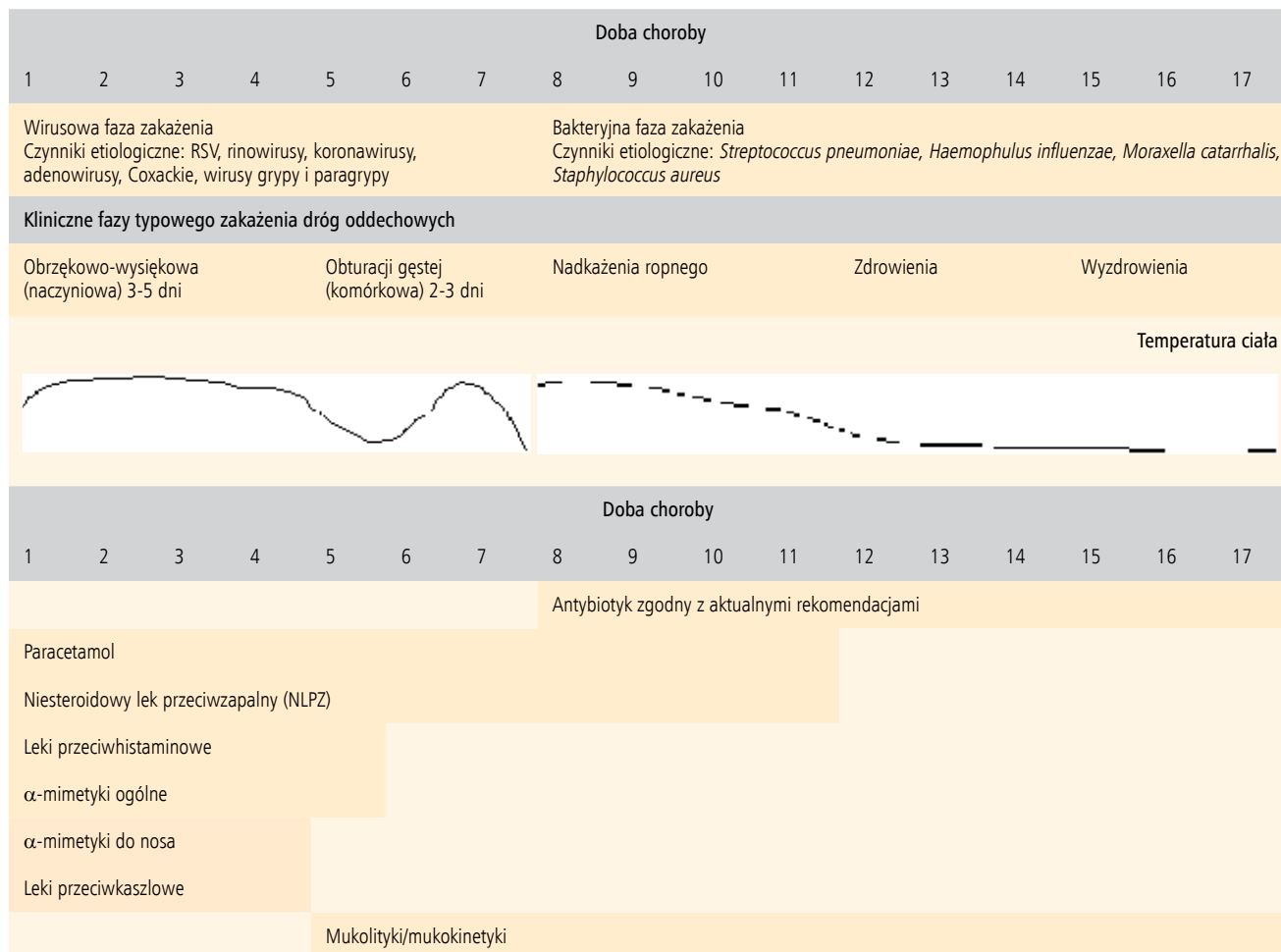
Ogólnie nie zaleca się stosowania leków  $\alpha$ -sympatykomimetycznych w zakażeniach górnych dróg oddechowych, zwłaszcza u dzieci poniżej 2 roku życia.<sup>12</sup>

### Leki przeciwhistaminowe

Leki przeciwhistaminowe stosowane są w ZUO od ponad 50 lat. Skuteczność leków starszej generacji zależy nie tyle od ich aktywności przeciwhistaminowej, ale od działań – z punktu widzenia alergologii – niepożądanych, tj. atropinopodobnego oraz uspokajającego. Leki te stosowane są jednak zbyt często i przez zbyt długi czas. Polską specyfiką jest podawanie leków przeciwhistaminowych bez połączenia ich z  $\alpha$ -sympatykomimetykami, gdyż do niedawna jedynym dostępnym doustnym sympatykomimetykiem była efedryna, a pseudoefedryna i norefedryna nie były zarejestrowane.

W dwóch dostępnych metaanalizach dotyczących stosowania leków przeciwhistaminowych w monoterapii u dzieci i dorosłych nie wykazano ich przewagi nad placebo.<sup>70,71</sup>

W trzeciej, analizującej monoterapię oraz terapię skojarzoną (lek przeciwhistaminowy z  $\alpha$ -sympatykomimetykiem), nie wykazano przewagi leków przeciwhistaminowych nad placebo w zmniejszaniu intensywności i czasu trwania objawów przeziębienia, jeśli lek był stosowany w monoterapii. W połączeniu z lekami obkurczającymi naczynia błony śluzowej stwierdzono zmniejszenie objawów kataralnych u starszych dzieci i dorosłych, nie stwierdzono natomiast korzystnego działania u małych dzieci.<sup>72</sup>



RYCINA. Schemat przebiegu typowego zakażenia dróg oddechowych, moment włączenia oraz sposób prowadzenia leczenia objawowego (i przyczynowego).

## PODSUMOWANIE

Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w zakażeniach górnych dróg oddechowych.<sup>12</sup>

U starszych dzieci oraz u dorosłych można rozważyć zastosowanie skojarzenia leku przeciwhistaminowego z  $\alpha$ -sympatykomimetykiem.<sup>12</sup>

Schemat przebiegu typowego zakażenia dróg oddechowych, moment włączenia oraz sposób prowadzenia leczenia objawowego (i przyczynowego) ilustruje rycina.

## Uwagi końcowe

Jak wykazano, analiza dostępnego piśmiennictwa nakazuje zachowanie znacznej rozwagi w stosowaniu leków objawowych w zakażeniach dróg oddechowych, choć lepiej zastosować lek objawowy niż zbędną antybiotykoterapię. Najmniej zastrzeżeń budzi stosowanie leków przeciwbólowych oraz przeciwgorączkowych (paracetamol, ibuprofen).

Zawsze warto jednak pamiętać, że leczenie nigdy nie powinno być gorsze niż sama choroba.

## Piśmiennictwo

1. Simasek M, Blandino DA. Treatment of the common cold. *Am Fam Physician*. 2007;75:515-520.
2. Radzikowski A, Albrecht P. Leczenie objawowe zakażeń dróg oddechowych – podstawy patofizjologiczne i strategia postępowania. *Pediatr Pol*. 1998;73:1-8.
3. Ziółkowski J, Ziółkowska H: Ból i zastosowanie paracetamolu u dzieci. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
4. Jampel HD, Duff GW, Gershon RK, et al. Fever and immunoregulation. III. Hyperthermia augments the primary in vitro humoral immune response. *J Exp Med*. 1983;157:1229-1238.
5. Roberts NJ Jr. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis*. 1991;13:462-472.
6. Austin TW, Truant G. Hyperthermia, antipyretics and function of polymorphonuclear leukocytes. *Ann Med Assoc*. 1978;118:493-495.
7. Mackowiak PA, Paisance KI. Benefits and risk of antipyretic therapy. *Ann NY Acad Sci*. 1998;856:214-223.
8. Kramer MS, Naimark L, Leduc DG. Parental fever phobia and its correlates. *Pediatrics*. 1985;75:1110-1113.
9. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, et al. Sinus and allergy health partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(Suppl. 1):1-45.
10. Diagnosis and management of acute otitis media. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics*. 2004;113:1451-1465.

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN. Diagnosis and management of childhood otitis media in primary care. Guidline No. 66. February 2003 <http://www.sign.ac.uk/guidlines/fulltext/66/index.html>.
12. Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A, et al. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010. [www.antybiotyki.edu.pl](http://www.antybiotyki.edu.pl)
13. WHO Information PHA/CHW/86,1,3.
14. FDA. Approval for ibuprofen as antipyretic drug. Docket no. 98n-0056. List of approved drugs for which additional pediatric information may produce health benefits in the pediatric population. 1998.
15. Hopkins CS, Underhill S, Booker PD. Pharmacokinetics of paracetamol after cardiac surgery. *Arch Dis Childhood*. 1990;65:971-976.
16. Gaudreault P, Guay J, Nicol O, Dupuis C. Pharmacokinetics and clinical efficacy of intrarectal solution of acetaminophen. *Can J Anaesthesiol*. 1988;35:149-152.
17. Birmingham FK, Tobin MJ, Henthorn TH, et al. Twenty four hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children. *Anaesthesiology*. 1997;87:244-252.
18. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JM, et al. Pharmacokinetics of rectally administered single dose acetaminophen in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80:59-63.
19. Scolnik D, Kozer E, Jacobson S, et al. Comparison of oral versus normal and high-dose rectal acetaminophen in the treatment of febrile children. *Pediatrics*. 2002;110:553-556.
20. Grenne JW, Craft L, Ghishan F. Acetaminophen poisoning in infancy. *Am J Dis Child*. 1983;137:386-387.
21. Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32:143-149.
22. Temple AR.: Pediatric dosing of acetaminophen. *Pediatric Pharmacology (New York)*. 1983;3:321-327.
23. Tréluyer J, Tonnelier S, d'Athis P, et al. Antipyretic efficacy of an initial 30-mg/kg loading dose of acetaminophen versus a 15-mg/kg maintenance dose. *Pediatrics*. 2001;108:E73.
24. Schachtel B, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:593-601.
25. Schachtel B, Furey SA, Thoden WR. Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type of headache. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:1120-1125.
26. Hämäläinen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment in children: double blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997;48:103-107.
27. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. Randomised, double blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen v. acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *J Pediatr*. 1991;119:811-814.
28. Bertin L, Pons G, d'Athis P, et al. A randomised, double blind, multicentre trial on ibuprofen, acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10:387-392.
29. Davies N. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen: The first 30 years. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:101-154.
30. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1994;343:1075-1078.
31. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA., et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-1566.
32. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract*. 2002;56:732-734.
33. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of paediatric ibuprofen. A practitioner-based randomised trial. *JAMA*. 1995;273:929-933.
34. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two year old. *Pediatrics*. 1999;104:951-952.

35. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002, Issue 2. Art. No.: CD003676. DOI: 10.1002/14651858.CD003676.
36. Gupta H, Shah D, Gupta P, et al. Role of paracetamol in treatment of childhood fever: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007;44:903-911.
37. Woollard M, Pitt K. Antipyretic prehospital therapy for febrile convulsions: Does the treatment fit? A literature review. *Health Edu J.* 2003;62:23-28.
38. Perrott D, Pirra T, Goodenough B, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain and fever. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:521-526.
39. Goldman R. Antipyretic efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children. *Ann Pharmacother.* 2004;38:146-150.
40. Hay A, Costelloe C, Redmond N, et al. Paracetamol plus ibuprofen for treatment of fever in children: randomized controlled trial. *BMJ.* 2008;337:1302.
41. Walker RJ. Paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nephrotoxicity. *N Z Med J.* 1991;182-183.
42. Vecchio M, Sundel E. Alternating antipyretics: Is this an alternative? *Pediatrics.* 2001;108:1236-1237.
43. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, et al. Cough in children: definition and clinical evaluation. *Med J Aust.* 2006;184:398-403.
44. Irwin R, Boulet L, Cloutier M, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest.* 1998;114(suppl 2): 133S-181S.
45. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52:1137-1142.
46. Tuikiainen H, Karttunen P, Silvasti M, et al. The treatment of acute transient cough: a placebo-controlled comparison of dextromethorphan and dextromethorphan-2-sympathomimetic combination. *Eur J Respir Dis.* 1986;69:95-99.
47. Taylor JA, Novack AH, Almqvist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr.* 1993;122:799-802.
48. Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics.* 2004;114:E85-E90.
49. Holmes PW, Barter CE, Pierce RJ. Chronic persistent cough: use of ipratropium bromide in undiagnosed cases following upper respiratory tract infection. *Respir Med.* 1992;86:425-429.
50. Allegra L, Bossi R. Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38:1163-1166.
51. Chang CC, Cheng A, Chang A. Over-the-counter medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007, Issue 4, Art. No.: CD006088.
52. Elmer GT, Kapanci Y. Effects of ambroxol on pneumocyte type II cell. A morphological and biochemical study. *Curr Probl Clin Biochem.* 1985;13:47-55.
53. Gibbs BF, Schmutzler W, Vollrath IB, et al. Ambroxol inhibits the release of histamine, leukotrienes and cytokines from human leucocytes and mast cells. *Inflamm Res.* 1999;48:86-93.
54. Melillo G, Cocco G. Ambroxol decreases bronchial hyperactivity. *Eur J Respir Dis.* 1986;69:316-320.
55. Gene R, Poderoso JJ, Coazza C, et al. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Arzneimittelforschung* 1987;37:967-968.
56. Frascini F, Scaglione F, Scarpa G. Effects of mucolytics on the bioavailability of antibiotics in patients with chronic respiratory diseases. *Curr Ther Res.* 1988;43:734-742.
57. Zheng CH, Ahmed K, Rikitomi N, et al. 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.
58. Gillissen A, Nowak D. Characterisation on N-acetylcysteine and ambroxol in antioxidant therapy. *Respir Med.* 1998;92: 609-623.
59. Marchioni CF, Moretti M, Muratori M. Effects of erdoesteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. *Lung.* 1990;168:285-293.
60. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A, et al. Activity of erdoesteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration.* 1991;58:91-94.
61. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, et al. Evaluation of efficacy and safety of erdoesteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdoesteine Study). *Int J Clin Pharmacol Therap.* 1995;33: 612-618.
62. Braga P, Dal Sasso M, Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdoesteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung.* 2000;50:739-746.
63. Braga P, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdoesteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy.* 2001;47:208-214.
64. Balli F, Bergamini B, Calistru P, et al. Clinical effects of erdoesteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Therap.* 2007;45:16-22.
65. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001953. DOI: 10.1002/14651858.CD001953.pub3.
66. Griffin G, Flynn C, Bailey R, et al. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003423. DOI: 10.1002/14651858.CD003423.pub2.
67. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics.* 2001;108:E52.
68. Marinetti L, Lehman L, Casto B, et al. Over-the-counter cold medications-postmortem findings in infants and the relationship to cause of death. *J Anal Toxicol.* 2005;29:738-743.
69. Boland DM, Rein J, Lew EO, Hearn WL. Fatal cold medication intoxication in an infant. *J Anal Toxicol.* 2003;27:523-526.
70. Schroeder K, Fahey T. Should we advise Parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Dis Child.* 2002;86:170-175.
71. Schroeder K, Fahey T. Systematic review of randomized controlled trials of over the counter cough medicines for acute cough in adults. *BMJ.* 2002;324:1-6.
72. De Sutter A, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003, Issue 3. Art. No.: CD001267.



# Komentarz

do artykułu *Nakłanianie do stosowania środków wspomagających w pediatrii* Ferdinand D. Yates  
(wydrukowanego w *Pediatrica po Dyplomie* 2011;15 (4): 48-51 – sierpień

Dr hab. n. med. Mieczysław Szalecki

Kierownik Kliniki Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Wiceprzewodniczący Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Hormonem Wzrostu

Artykuł Ferdinanda Yatesa „Nakłanianie do stosowania środków wspomagających w pediatrii” porusza niezwykle istotny, chociaż w polskiej rzeczywistości jeszcze niedostrzegany i niedoceniany, ale już nie marginalny problem etyczny, jakim jest stosowanie nie tylko farmakoterapii, ale również, patrząc szerzej, technologii medycznych zwiększających możliwości. Szczególnie w pediatrii tego rodzaju dylematy budzą głęboki niepokój.

Jako endokrynolog pozwolę sobie skomentować szerzej jedynie część artykułu dotyczącą stosowania ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu u dzieci z idiopatycznym niskim wzrostem (idiopathic short stature, ISS). Hormon wzrostu stosowany jest jako lek od lat sześćdziesiątych ubiegłego stulecia. Początkowo używano leku uzyskanego drogą ekstrakcji z ludzkich przysadek, a od lat osiemdziesiątych – po odkryciu częstszego występowania u chorych leczonych uzyskanym tą drogą lekiem choroby Creutzfelda-Jakoba – wprowadzono do leczenia ludzki rekombinowany hormon wzrostu uzyskany drogą inżynierii genetycznej. Pierwszym i oczywistym wskazaniem do stosowania hormonu wzrostu było leczenie substytucyjne niskorosłych dzieci z wrodzonym lub nabytym, potwierdzonym badaniami, niedoborem hormonu wzrostu. W następnych latach po wieloletnich badaniach klinicznych wskazania stopniowo rozszerzano na inne jednostki chorobowe przebiegające z wyjątkowo niskim wzrostem. Wprowadzono również leczenie substytucyjne u dorosłych z wrodzonym lub nabytym niedoborem hormonu wzrostu. Tak zwane klasyczne wskazania do stosowania ludzkiego rekombinowanego hormonu wzrostu u dzieci, niezależnie od kraju, obejmują schorzenia, w których jest on zarejestrowany jako lek i leczenie podlega refundacji. W Polsce do wskazań refundowanych przez NFZ należą: udokumentowany niedobór hormonu wzrostu izolowany lub w przebiegu wielohormonalnej niedoczynności przysadki, zespół Turnera, przewlekła niewydolność nerek z niskorosłością i zespół Willego-Prader. W krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych dodatkowym klasycznym wskazaniem jest niskorosłość u dzieci urodzonych z hipotrofią wewnątrzmaciczną, a u dorosłych udokumentowany wrodzony lub na-

byty niedobór hormonu wzrostu. Ponadto w Stanach Zjednoczonych hormon wzrostu jest zarejestrowany także do leczenia ISS i u chorych na AIDS, a w Japonii dla dzieci z achondroplazją. Istnieją także tak zwane wskazania nieklasyczne obejmujące kilka grup schorzeń przebiegających z niskorosłością: rzadkie zespoły genetyczne, dysplazje kostno-chrzęstne i przewlekłe choroby zapalne.

O ile leczenie chorych z niedoborem hormonu wzrostu, jako substytucyjne, nie wywołuje wątpliwości, to już wprowadzenie takiego leczenia u dzieci z wybitnie niskim wzrostem, ale bez niedoboru GH, budziło pewne kontrowersje związane z możliwością objawów niepożądanych wynikających z wieloletniego leczenia. Dlatego w każdym przypadku rozszerzenie wskazań i rejestracje do nowego wskazania poprzedzały wieloletnie obserwacje i badania kliniczne. W przypadku rzadkich chorób przebiegających z wybitnie niskim wzrostem nie zawsze jest możliwe przeanalizowanie wystarczająco dużej liczby przypadków. W takich sytuacjach zwykle stosowana jest pozytywna rekomendacja ESPE i/lub LWPES (European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society), ale zwykle bez możliwości refundacji leczenia, jak na przykład w przypadkach reumatoidalnego zapalenia stawów czy mukowiscydozy przebiegających z niskorosłością.

W 2003 roku US Food and Drug Administration (FDA) dopuściła stosowanie hormonu wzrostu u dzieci z rozpoznaną samoistną niskorosłością, a więc u dzieci zdrowych ze wzrostem poniżej 3 centyla. Należy podkreślić, że do momentu rejestracji w Stanach Zjednoczonych ponad 8 tysięcy dzieci było już leczonych z tego powodu. Dylemat dotyczący tego zagadnienia ma dwa oblicza. Po pierwsze, stan taki dotyczy około 3% zdrowych dzieci, a leczenie poprawiające zaprogramowany genetycznie wzrost o średnio 5-7 centymetrów jest wieloletnie i bardzo kosztowne. Po drugie, pojawiły się w piśmiennictwie doniesienia o częstszym występowaniu cukrzycy typu 2 w tej grupie. Należy podkreślić, że dane z piśmiennictwa wskazują, iż tego typu leczenie może być szczególnie niebezpieczne u dzieci, u których już wcześniej stwierdzano zaburzenia gospodarki węglowodanowej lub inne czynniki ryzyka wystąpienia

cukrzycy. Zatem prawidłowy dobór pacjentów do leczenia hormonem wzrostu, badania wstępne poprzedzające leczenie i właściwe monitorowanie terapii mogą uchronić leczone dzieci przed tego typu zagrożeniem, abstrahując od jego etycznego wymiaru. W Polsce leczenie hormonem wzrostu jest refundowane we wskazaniach wymienionych uprzednio, prowadzone w ramach programów terapeutycznych i nadzorowane merytorycznie przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Hormonem Wzrostu. Zarówno wstępna diagnostyka, jak i leczenie mogą się odbywać wyłącznie w jednym z 18 wyspecjalizowanych ośrodków. Warunki włączenia dziecka do programu i monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowanego leczenia są ściśle określone w programach terapeutycznych i dokładnie przestrzegane, a decyzje o rozpoczęciu leczenia i jego kontynuacji są podejmowane indywidualnie dla każdego pacjenta po analizie jego danych podczas posiedzeń Zespołu. W indywidualnych przypadkach nieklasycznych wskazań do leczenia hormonem wzrostu z uwagi na koszt leczenia może ono być współfinansowane przez stowarzyszenia i fundacje, ale zawsze powinno być prowadzone z zachowaniem zasad bezpieczeństwa jak w programach terapeutycznych.

Należy podkreślić, co zostało jasno przedstawione w programach terapeutycznych, że leczenie hormonem wzrostu, oprócz możliwości osiągnięcia satysfakcjonującego wzrostu, ma na celu poprawę parametrów metabolicznych leczonych dzieci.

Jak sądzę, ten kontrowersyjny temat będzie jeszcze nie raz przedmiotem dyskusji i analiz lekarzy, etyków i rodziców chcących umożliwić swoim dzieciom osiągnięcie szeroko rozumianej „poprawy”. Ważne, aby w komercjalizującej się medycynie przedstawić im uczciwie wszystkie za i przeciw jakiegokolwiek formy takiego rodzaju terapii.