

# ЕФИКАСНОСТТА НА ДЕТСКИЯ СИРОП **grinTuss** ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО НА КАШЛИЦА ПРИ ДЕЦА

Рандомизирано, многоцентрово, двойнослято,  
плацебо-контролирано клинично изследване

*Клиничното изследване от най-висока научна степен е публикувано в престижното научно списание Italian Journal of Pediatrics*



## Абстракт

Mario Canciani<sup>1</sup>,  
Vitalia Murgia<sup>2</sup>,  
Davide Caimmi<sup>3</sup>, Sr.  
Anapurapu<sup>4</sup>, Amelia  
Licari<sup>5</sup>, Gian Luigi  
Marseglia<sup>3\*</sup>

**Основа:** Кашлицата е един изключително разпространен проблем в педиатрията, активиран и продължаван най-вече от възпалителни процеси или механично раздразнение, водещи до гъста и слизеста секреция и повишена чувствителност на рецепторите за кашлица. Защитата на мукозата би могла да бъде изключително полезна при ограничаването на контакта с микроорганизми и гразнителни, намалявайки по този начин възпалението и производството на мукус. Естествените молекулни комплекси могат да действат като механична бариера, ограничаваща стимулите на кашлицата чрез нефармакологичен подход, както и с косвено противовъзпалително действие.

**Цел:** Изследването има за цел да оцени ефикасността на гадено медицинско изделие, съдържащо натурални функционални компоненти при лечението на кашлица, която продължава повече от 7 дни.

**Методи:** При това рандомизирано, двойно-слято изследване на паралелни групи срещу плацебо изследване бяха включени деца с кашлица, продължаваща повече от 7 дни. Беше оценена клиничната ефикасност на изследвания продукт чрез оценяване на промените под формата на резултати за дневна и нощна кашлица след 4 и 8 дни (t4 и t8) прилагане на продукта.

**Резултати:** При междугруповия анализ в изследваната продуктова група в сравнение с плацебо групата бе наблюда-

вана значителна разлика (t4 изследван препарат срещу t4 плацебо,  $p=0.03$ ) при t4 що се отнася до резултата за нощната кашлица. Като се има предвид междугруповия анализ, единствено групата на изследвания продукт регистрира значително подобрение от t0 до t4 както при резултатите за дневната кашлица (t0 срещу t4,  $p=0.04$ ), така и при резултатите за нощната кашлица (t0 срещу t4,  $p=0.003$ ).

Значителна разлика, като се има предвид изследвания продукт, беше установена и при следните междугрупови анализи: дневни резултати при t4 срещу t8 ( $p=0.01$ ) и при t0 срещу t8 ( $p=0.001$ ); нощни резултати при t4 срещу t8 ( $p=0.05$ ) и при t0 срещу t8 ( $p=0.005$ ). Като се имат предвид резултатите за гадена подгрупа от пациенти с по-силна кашлица ( $\geq 3$ ), 92.9% от тях от групата на изследвания продукт са се подобрили при t0 срещу t4 през деня.

**Закljučения:** Детският сироп Grintuss<sup>®</sup> показва, че притежава интересен профил на ефикасност и безопасност при лечението на кашлица, продължаваща повече от 7 дни.

## Основа

Кашлицата е един изключително разпространен проблем в педиатрията<sup>[1]</sup>, който е свързан с ниско качество на живот и отсъствие от училище за децата и от работа за родителите; в допълнение към това, нощната кашлица е най-трудна за разрешаване и толериране. От анатомична гледна

**Ключови думи:**  
успокояващ  
кашлицата,  
деца, кашлица,  
ефикасност,  
Grintuss<sup>®</sup>,  
барьерен ефект,  
безопасност

точка горните дихателни пътища включват носни кухини, фаринкс и ларинкс. Инфекциите на горните дихателни пътища представляват най-разпространеното остро заболяване в общността. Те могат да варират от самоограничаваща се простуда до вирусни и бактериални инфекции на фаринкса и ларинкса и до възпаление от вещества с разгряващо действие. Инфекциите на долните дихателни пътища представляват по-малко разпространен проблем при децата, дори и да са от по-сериозно естество, и включват трахеята, бронхите и белите дробове. Упоритата кашлица често пъти е придружена от инфекция на горните дихателни пътища (URTIs)<sup>[2,3]</sup>, докато други причини могат да включват излагането на пасивен тютюнев дим, замърсители, аерозоли и прах. Упоритата кашлица се дефинира като продължителна кашлица, продължаваща между 2 и 4 седмици. Според литературата две от три деца на възраст между 0 и 4 години посещават своя личен лекар поне веднъж годишно с остра респираторна инфекция, като до три-четвърти от тях ще имат кашлица<sup>[4]</sup>. Проспективните проучвания на острата кашлица при малките деца в общата практика предполагат, че около 50% се възстановяват до 10 дни, а 90% – до 3 седмици, така че 10% от децата продължават да имат проблеми през третата до четвъртата седмица<sup>[5]</sup>.

В последните изследвания много от най-разпространените медикаменти, използвани за третирането на кашлица, понастоящем са изследвани за оценка не само на тяхната ефикасност, но също така и на безопасността им с оглед подчертаване на начина, по който съотношението ползи/рискове е насочено към техните ползотворни ефекти<sup>[6-8]</sup>. В повечето случаи фармакологичното лечение има за цел потискането на симптома (терапия за потискане на кашлицата) чрез синтетични агенти, които имат инхибиторен ефект върху кашличния рефлекс или действат като муколитици с цел да се намали както интензитетът, така и честотата на кашлицата за кратък период от време, като се увеличава и вероятността от проявяването на странични реакции.

Респираторните вируси, бактериите и гразнителите биха причинили едно широко разпространено възпаление на мукозата – в няколко анатомични зони, особено мукозата на горните дихателни пътища, десквамацията на епителните клетки и увреждането на нервните окончания, което след това може да доведе до определена степен на хиперреактивност на рефлексите за кашлицата. Подобна локална среда може да повиши чувствителността на мукозата към определени стимули и локални гразнителни, индуцирайки един порочен кръг, който може да доведе до увеличаване на чувствителността на мукозата<sup>[13]</sup>, което може да улесни достъпа на гразнещи агенти до нервните окончания на

субмукозата чрез активирането на контрахилните и бронхиалните рефлексии<sup>[14-16]</sup>.

Като започнем от горепосочените предположения, изглежда разумно защитният ефект, упражняван от дадена механична бариера, да може да представлява надежден терапевтичен подход, различен от тези от миналото и в състояние да ограничи по-ефективно вредата, причинена от микроорганизми и гразнителни върху мукозата в резултат на непряко противовъзпалително действие.

Барьерният ефект би могъл да бъде постигнат чрез конкретна комбинация от функционални компоненти (получени от натурални молекулни комплекси), като например смоли, полизахариди, сапонини и флавоноиди, които са в състояние да упражнят непряко противовъзпалително действие върху зоната на горните дихателни пътища<sup>[17-19]</sup>.

С оглед на горепосочените съображения, би могло да бъде интересно и иновативно да се изследва ефикасността на определена механична и нефармакологична терапевтична интервенция при лечението на упоритата кашлица.

Следователно настоящото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване имаше за цел да оцени ефективността на медицинското изделие Grintuss® (изследвания продукт, класифициран съгласно Директива 93/42/ЕС, съдържащ комбинация от специфични фракции от субстанции, като смоли, полизахариди, сапонини, флавоноиди и захари) в сравнение с плацебо при лечението на кашлица, продължаваща повече от 7 дни.

## Методи

В настоящото рандомизирано, двойно-сляпо изследване на паралелни групи срещу плацебо изследване последователно бяха включени 102 деца на възраст от 3 до 6 години (по 51 за всяка група). Те бяха насочени с направление за упоритата кашлица (най-малко 7 дни до 3 седмици, нетретирана с каквото и да е друг успокояващ кашлицата продукт) към Педиатричното отделение по алергология и пулмология към Azienda Ospedaliero-Universitaria of Udine (Италия) или към Отделението по имуно-пневмо-алергии към Педиатричното отделение към University of Pavia (Университета в Павия, Италия).

Беше получено информирано родителско съгласие, за да бъде приемливо за включване в изследването. Изследването беше изпълнено съгласно правилата на Етичните комитети на Pavia и Udine Universities и извършено от CRO SPRIM ALS GCP Srl Italy.

Основната крайна точка на изследването беше да се оцени клиничната ефикасност на Grintuss® чрез оценка на промените в резултата за дневната кашлица и нощната кашлица<sup>[20]</sup> (оценени от специалист по време на визитите при t4 и t8 и записани от родителите в ежедневен дневник) след 4 и 8 дни на получаване на продукта (Табл. 1)<sup>[21-25]</sup>. Всички нежелани реакции и тежки нежелани реакции бяха записани и оценени.

Изследваният продукт (сироп, съдържащ специфични фракции на субстанции, като например смоли, полизахариди, сапонини, флавоноиди и захари, извлечени от *Grindelia robusta*, *Plantago lanceolata*, *Helichrysum italicum*, мег) беше даван по следната схема – 4 дози на ден от по 5 ml всяка доза за срок от 8 дни. Плацебо бе сироп, притежаващ същите органолептични свойства, вискозитет и текстура на изследвания продукт; той съдържаеше ксантанова смола, лимонова киселина, захарна тръстика, калиев сорбат (E202), ацесулфам К, лимон и портокалов вкус, растителен въглен и бета каротен, и беше приеман съгласно същите модалности на изследвания продукт. И двата бяха доставени от Avoca S.p.A. Società Agricola, Италия. По време на целия период на изследването беше забранен приемът на: имуностимулан-

ти или имунорегулатори с биологичен произход, антибиотици, антихистамини и бронходилататори.

Примереният критерий беше получен чрез приемането на среден резултат за кашлицата от 3 точки в двете групи в началото на изследването и средна промяна в резултата за кашлицата от 2 и 1 точки съответно за плацебо и експерименталната група в края на изследването със стандартно отклонение от 1.3.

Данните от двата центъра, участващи в това изследване, бяха комбинирани. Данните бяха обобщени за демографски характеристики, наблюдения и измервания на ефикасността, наблюдения и оценки на безопасността посредством употребата на стандартна дескриптивна статистика. Безопасността бе оценена на базата на честотата на нежеланите реакции, които са в резултат от изследвания продукт, резюмирани и описани за всяка една експериментална група. Промените между отделните групи, що се отнася до резултата за кашлицата, бяха оценени чрез Student's T-тест и обединен T-тест. Разликите в ефикасността между експерименталната група и плацебо групата за деца с интензивна кашлица (резултати  $\geq 3$ ) бяха тествани с мощта на прецизния тест на Fisher.

таблица 1

**КЛИНИЧНИ РЕЗУЛТАТИТЕ ЗА КАШЛИЦАТА  
(ИЗМЕНЕНИ ОТ CHUNG 2002)**

Резултат за дневната кашлица	Симптом
0	Липсва
1	За кратък период от време (около няколко мин.)
2	За 2 кратки периода (приблизително 10 мин.)
3	Честа кашлица, която не пречи на обичайните дейности
4	Честа кашлица, която пречи на обичайните дейности
5	Смуцаваща кашлица през по-голямата част от деня
Резултат за нощната кашлица	Симптом
0	Липсва
1	Само при събуждане/само преди заспиване
2	Събуден веднъж/събуден рано, заради кашлица
3	Събудан често, заради кашлица
4	Честа кашлица през по-голямата част от нощта
5	Смуцаваща кашлица

## Резултати

Всички пациенти – 102 пациенти, преминали скрининг, и 102 пациенти на рандомизиран принцип за изследвания продукт (n=51) или плацебо (n=51), бяха анализирани съгласно населението, за което има намерение за прилагане на лечение (ITT), което включва всички рандомизирани пациенти, които са взели най-малко една доза от изследвания продукт или плацебо. Четиридесет и четири пациенти, рандомизирани за плацебо и 47 пациенти, рандомизирани с изследвания сироп, са приключили изследването; двамата пациенти продължиха изследването (и двамата от които рандомизирани с плацебо). Нито един пациент не е прекъснал проучването, заради нежелани реакции, тежки нежелани реакции или други причини, свързани с безопасността.

### Демографски данни и групи характеристики на изследваните

Демографските и анамнестичните данни на обектите са обобщени в Табл. 2 и включват възраст (години), пол, височина (m), тегло (kg), индекс на телесната маса (kg/m<sup>2</sup>), брой (ако има) братя/сестри и наличието на температура. Групата на изследвания продукт и плацебо групата представиха сравними демографски характеристики, без каквито и да е смислени разлики що се отнася до всички оценени

параметри. По отношение на данните от резултатите за кашлицата нямаше никаква значима разлика в двете групи при t0.

### Анализ на променливите за безопасността

Общо 34 обекта са получили нежелани реакции (17 в групата, приемаща изследвания сироп, и 17 от плацебо групата), като общият брой нежелани реакции беше 55 (24 при групата, приемаща изследвания сироп и 31 от плацебо групата). Нежеланите реакции включваха главно появата на температура, хрема и епизоди на повръщане. Не беше регистрирана нито една тежка нежелана реакция. Всички нежелани реакции бяха оценени като „несвързани“ с изследваните продукти, като обектите се възстановиха във всички случаи.

### Резултат за кашлицата и ефикасността на продукта

Що се отнася до главната крайна точка на изследването (промяна на резултата за кашлицата между t0 – включване в изследването, t4 – първа контролна визита и t8 – край на лечението), когато резултатът за симптомите беше сравнен между изследвания продукт и плацебо, бяха установени значителни разлики в полза на изследвания продукт.

### Оценка на кашлицата и ефикасност на продукта

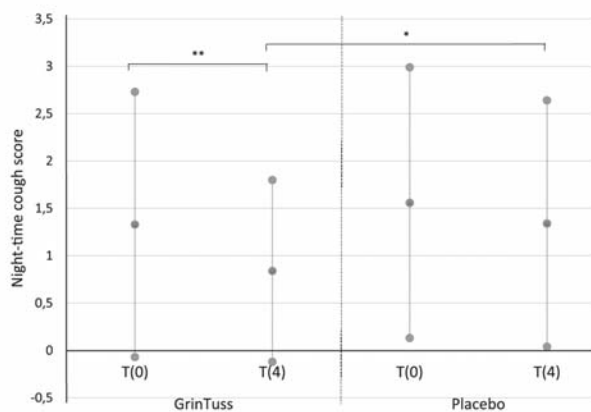
Както по отношение на първична крайна точка на проучването (промяна в оценката на кашлицата между t0 – записване в проучването, t4 – първа контролна визита и t8 – край на лечението), когато е направено сравнение при оценка на симптомите между изследвания продукт и плацебо, са открити значителни разлики в полза на изследвания продукт. В междугруповия анализ в групата за изследвания продукт в сравнение с плацебо групата беше наблюдавана значителна разлика (t4 изследван препарат срещу t4 плацебо, p=0.03, Т-тест) при t4 в резултата за нощната кашлица (Фиг. 1).

Като се има предвид междугруповият анализ, единствено групата с изследвания продукт регистрира значително подобрение от t0 до t4 както при резултатите за дневната кашлица (t0 срещу t4, p=0.04, Т-тест), така и при резултатите за нощната кашлица (t0 срещу t4, p=0.003, Т-тест) (Фиг. 1 и 2).

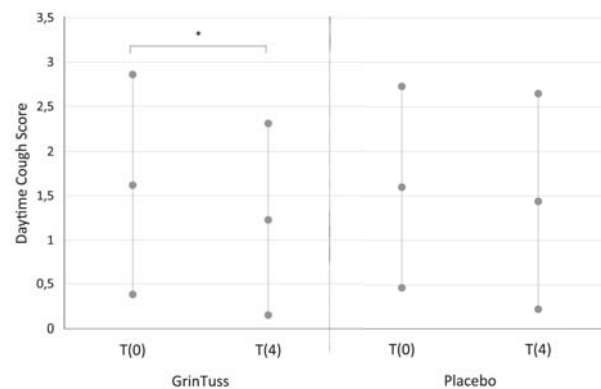
За групата с изследвания продукт също така имаше значителна разлика при резултатите за дневната кашлица в сравнение с t4 срещу t8 (междугрупов анализ, p=0.01, Т-тест) и t0 срещу t8 (междугрупов анализ, p=0.001, Т-тест) (данните не са показани). В допълнение към това, значителна разлика беше установена и в резултатите за нощната кашлица в сравнение с t4 срещу t8 (междугрупов анализ, p=0.05, Т-тест) и t0 срещу t8 (междугрупов анализ, p=0.005, Т-тест) (данните

таблица 2

ДЕМОГРАФСКИ И АНАМНЕСТИЧНИ ДАННИ ОТ УЧАСТНИЦИТЕ ПРИ ВИЗИТАТА ЗА ВКЛЮЧВАНЕ (Т0)					
		Средно	Стандартно отклонение	Минимално	Максимално
Изследван продукт	Възраст (години)	4.90	1.00	2.9	7
	Височина (m)	1.08	0.09	0.9	1.36
n=51	Тегло (kg)	19.70	4.28	11	35
	Индекс на тел. маса (BMI)	16.64	2.59	13.28	27.21
28 момчета	Пациенти с брат/сестра	36		1	6
	Наличие на температура	2		2	2
	Резултат за кашлицата	2.62	1.24	2.33	1.40
Плацебо	Възраст (години)	4.43	1.09	2.2	6.9
	Височина (m)	1.05	0.07	0.86	1.22
n = 51	Тегло (kg)	18.27	3.62	11	31
	Индекс на тел. маса (BMI)	16.29	2.36	12.17	28.11
26 момчета	Пациенти с брат/сестра	24		1	4
	Наличие на температура	2	2	2	
	Резултат за кашлицата	2.60	1.13	2.56	1.43



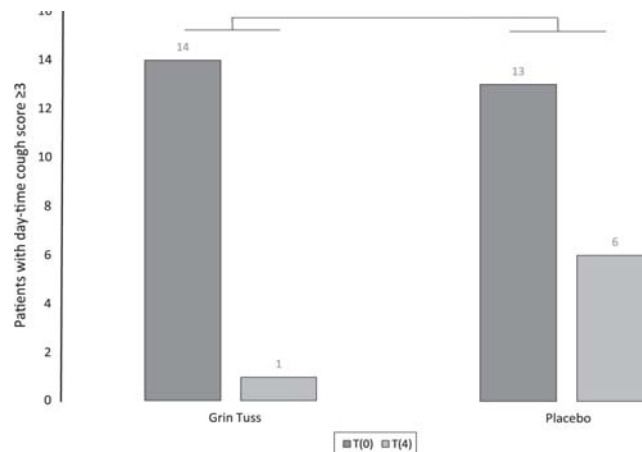
**Фигура 1:**  
**Резултат за нощната кашлица.** Резултат за нощната кашлица, измерен по различно време (ден 0 и ден 4) при пациенти, записани и за групата на изследвания продукт, и за плацебо групата. Средните показателни (черните точки) и съответните стандартни отклонения показват значително понижение в средния резултат за нощната кашлица за групата на изследвания продукт между времето (Т-тест, \*\* $p=0.003$ ), както и значителна разлика на средния резултат за нощната кашлица между групата на изследвания продукт и плацебо групата при t4 (Т-тест, \* $p=0.03$ ).



**Фигура 2:**  
**Резултат за дневната кашлица.** Резултат за дневната кашлица, измерен по различно време (ден 0 и ден 4) при пациенти, записани и за групата на изследвания продукт, и за плацебо групата. Средните показателни (черните точки) и съответните стандартни отклонения показват значително понижение в средния резултат за дневната кашлица за групата на изследвания продукт между времето (Т-тест, \* $p=0.04$ ).

не са показани).

С оглед оценяването на ефектите от лечението при деца с по-интензивна кашлица, доказано чрез резултат за кашлицата  $\geq 3$ , анализ на подгрупа беше извършен, разделящ всички данни за участниците на две подгрупи ( $\geq 3$  и  $< 3$ ). Като се взе под внимание дневната кашлица, 13 (92.9%) от 14 деца от изследваната група с t0 резултат  $\geq 3$  се подобриха при t4, докладвайки резултат от  $< 3$  ( $p=0.03$  Fisher-тест) (Фиг. 3).



**Фигура 3:**  
**Подобрение на резултата за дневната кашлица в подгрупи от пациенти с резултат за кашлицата от  $\geq 3$  при t0.** Показан е резултатът за кашлицата в подгрупи от деца с резултат от  $\geq 3$  и в двете експериментални групи, между t0 и t4. Що се отнася до дневната кашлица при 14 деца в група, предмет на лечението, докладване на резултат от  $\geq 3$  при t0, 13 (92.9%) са се подобрили, докладване на резултат от  $< 3$  при t4. Що се отнася до дневната кашлица при 13 деца от плацебо групата – докладване на резултат от  $\geq 3$  при t0, 7 (53.8%) са се подобрили при докладване на резултат от  $< 3$  при t4. Fisher тестът показва значително намаляване на резултата на пациентите с остра дневна кашлица между групата на изследвания продукт и плацебо групата по различно време (ден 0 и ден 4) (\* $p=0.03$ ).

## Обсъждане

При деца – с оглед третирането на даден епизод от кашлицата, терапията трябва да покаже задоволителен профил на ефикасност и безопасност. Кашлицата се среща често в педиатрията; има тенденция тя да персистира и да доведе до дискомфорт и при деца и при родители. Може да доведе и до ненужни прескрипции на антибиотици и други медикаменти, които могат да бъдат свързани със значителни странични ефекти<sup>[26]</sup>. Въпреки определен брой изследвания все още няма разработено едно конкретно ефективно и безопасно лечение на кашлицата; подобно лечение трябва да подобрява както острата кашлица, така и кашлицата, продължаваща повече от 7 дни.

След това ние оценихме ефективността на изследвания продукт, медицинско изделие (Клас IIa съгласно дефиницията от чл. 1 от Директива 93/42/ЕО), чиито ефекти могат да бъдат проявени чрез действие като механична бариера при пациенти с кашлица, продължаваща за период от повече от 7 дни. То съдържа функционални компоненти, селектирани заради способността им да упражняват бариерен ефект върху мукозата, както и заради тяхното непряко противовъзпалително действие. Изследваният продукт се явява резултат от комбинация от специфични фракции от субстанции, като например смоли, полизахариди, сапонини, флавоноиди и захари, извлечени от *Grindelia robusta*, *Plantago*

lanseolata, Helichrysum italicum, мег. Предклиничните данни чрез in vitro експериментални изпитвания силно поддържат това, че изследваният продукт има адхезивни свойства върху човешката орална мукоза (предмет на публикация) и има бариерен ефект срещу гразнещи агенти, като дори показва непряко противовъзпалително действие.

Смолите притежават адхезивни свойства, докато полизахаридите са показали, че имат и адхезивни, и емолиентни свойства<sup>[27-29]</sup>. Заедно те създават механичната бариера, която ограничава контакта между гразнещи агенти или микроорганизми и мукозата на горния респираторен тракт и следователно намалява както стимулацията на нервните окончания, така и възпалението. Сапонините са познати със способността си да намаляват повърхностното напрежение<sup>[30]</sup>; благодарение на тези способности те намаляват вискозитета на мукуса, улеснявайки експекторацията му. Полизахаридите привличат вода и овлажняват мукозата, като по този начин правят мукуса по-малко вискозен и по-лесен за отстраняване<sup>[29]</sup>. Резултатите от това проучване ни позволяват да предполагаме, че изследваният продукт може да бъде полезен при остра кашлица и при упоритата кашлица, продължаваща повече от 7 дни (Фиг. 1). В допълнение към това, редуцирайки резултата за нощната кашлица при t4 (Фиг. 1), е възможно постигането на подобрение на качеството на живот, тъй като нощната кашлица се контролира по-лесно и създава по-голям дискомфорт, като води до загуба на сън както при децата, така и при родителите.

Фактът, че изследваният продукт е ефективен от първите дни на лечението, е определено интересна отличителна черта, особено като се има предвид, че след еднородни симптоми родителите могат да започнат да се притесняват и да търсят друга терапевтична интервенция, излагаща детето на риска от неподходящо лечение.

На последно място, настоящото изследване потвърждава безопасността на изследвания продукт, тъй като не е имало никакви релевантни нежелани реакции, свързани с употребата на продукта.

Сиропът Grintuss® се предлага на пазара от повече от 10 години, през което време системата за наблюдение след пускане на пазара (в съответствие с Директива 93/42/ЕО) не е регистрирала инцидент или нежелани странични реакции, свързани с медицинското изделие. Grintuss® не трябва да бъде използван при наличие на свръхчувствителност към компонентите на медицинското изделие. Няма регистрирано никакво друго противопоказание. Настоящото изследване потвърждава безопасността на изследвания продукт.

## Заклучение

Резултатите от това изследване поддържат доказателството, че детският сироп Grintuss® притежава интересен профил на ефикасност и безопасност при лечението на кашлица, продължаваща за период от повече от 7 дни. Лечението с Grintuss® е безопасно и ефективно при успокояването на кашлица, стартиращо при началото на приложението. Механичната бариера, ограничаваща контакта с външни гразнещи агенти или микроорганизми, помага за физиологичното възстановяване на мукозата. Намаляването на кашлицата подпомага защитната роля на Grintuss®, показвайки по този начин подобрение на здравословното състояние. Освен това, този ефект е особено изявен вчер. ■

### \*Детайли за авторите:

<sup>1</sup>Педиатрично отделение, Отделение по алергология и пулмология, Медицинско училище, DPMS, University of Udine, Удине, Италия.

<sup>2</sup>Педиатър за първична помощ, научен съветник по Фитотерапия, Италианска национална здравна система (Italian National Health System), Mogliano Veneto, Тревизо, Италия.

<sup>3</sup>Педиатрично отделение, Отделение по имуно-пневмо-алергии, University of Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Павия, Италия.

<sup>4</sup>Отделение по биометрика (CRO), SPRIM Advanced Life sciences (G.C.P), Милано, Италия.

### Книгопис:

- Hay AD, Wilson A, Fahay T, Peters TJ: The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003, 20:696-705.
- Dicpinogaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B: Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough* 2009, 5:11.
- Weinberger M, Fischer A: Differential diagnosis of chronic cough in children. *Allergy Asthma Proc* 2014, 35(2):95-103.
- Hay AD, Wilson AD: The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002, 52(478):401-409.
- Shields MD, Thavagnanam S: The difficult coughing child: prolonged acute cough in children. *Cough* 2013, 9(1):11.
- Lee PCL, Jawad MSM, Eccles R: Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute respiratory tract infection. *J Pharm Pharmacol* 2000, 52:1137-1142.
- Yoder KE, Shaffer ML, La Tourette S, Paul IM: Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr (Phila)* 2006, 45(7):633-640.
- Anderson-James S, Marchant JM, Acworth JP, Turner C, Chang AB: Inhaled corticosteroids for subacute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 2:CT008888.
- Rimsza ME, Newberry S: Unexpected infant deaths associated with use of cough and cold medications. *Pediatrics* 2008, 122(2):e318-e322.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé: Retrait des spécialités mucolytiques chez le nourrisson: dernière étape de l'opération de rappel. 2010. [http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lotset-de-produits/Retrait-des-specialites-mucolytiques-chez-le-nourrisson-derniere-etape-de-l-operation-de-rappel/\(language\)/fr-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retracts-de-lotset-de-produits/Retrait-des-specialites-mucolytiques-chez-le-nourrisson-derniere-etape-de-l-operation-de-rappel/(language)/fr-FR).
- AIFA: Nota Informativa Dell'agenzia Italiana Del Farmaco. Ufficio di Farmacovigilanza. Agenzia Italiana del Farmaco. In Mucolitici per uso orale e rettale: controindicazioni nei bambini al di sotto dei 2 anni. Novembre 2010. [<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-sui-mucolitici-uso-orale-e-rettale-30112010>]
- Eccles R: Acute Cough: Epidemiology, Mechanisms, and Treatment. In *Acute and Chronic Cough*, Lenfant C (Series Editor): Lung Biology in Health and Disease, vol 205. Edited by Redington AE, Taylor MH, Francis Group. 2005:215-236.
- Raessi MA, Aslani J, Raessi N, Gharai H, Karimi Zarchi AA, Raessi F: Honey plus coffee versus systemic steroid in the treatment of persistent post-infectious cough: a randomised controlled trial. *Prim Care Respir J* 2013, 22(3):325-330.
- Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Bottomiccia F, Magnano M, Brusino L, Dutto L, Bucca C: Damage of the pharyngeal mucosa and hyperresponsiveness of airway in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 100(1):52-57.
- Mu L, Sanders T: Sensory nerve supply of the human oro- and laryngopharynx: a preliminary study. *Anat Rec* 2000, 258(4):406-420.
- Wheeler-Hegland K, Pitts T, Davenport PW: Cortical gating of oropharyngeal sensory stimuli. *Front Physiol* 2010, 1:167.
- Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM Jr: Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007, 161(12):1140-1146.
- Cohen HA, Rozen J, Kristal H, Laks Y, Berkovitch M, Uziel Y, Kozar E, Pomeranz A, Eilat H: Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012, 130(3):465-471.
- Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR: A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med* 2010, 16(7):787-793.
- Chung KF: Assessment and measurement of cough: the value of new tools. *Pulm Pharmacol Ther* 2002, 15(3):267-272. Review.
- Mattoli L, Cangi F, Maidecchi A, Ghiara C, Ragazzi E, Tubaro M, Stella L, Tisato F, Traldi P: Metabolomic fingerprinting of plant extracts. *J Mass Spectrom* 2006, 41:1534-1545.
- Mattoli L, Cangi F, Ghiara C, Burico M, Maidecchi M, Bianchi E, Ragazzi E, Bellotto L, Seraglia R, Traldi P: A metabolite fingerprinting for the characterization of commercial botanical dietary supplements. *Metabolomics* 2011, 7:437-445.
- Mattoli L, Burico M, Maidecchi M, Bianchi E, Ragazzi E, Bellotto L, Seraglia R, Traldi P: The fingerprinting of sedivata, a commercial botanical dietary supplement: the classical LC-MS approach Vs direct metabolite mapping, natural products. *Indian J* 2012, 8(4):129-151.
- Van der Kooy F, Maltese F, Choi YH, Kim HK, Verpoorte R: Quality control of herbal material and phytopharmaceuticals with MS and NMR based metabolite fingerprinting. *Planta Med* 2009, 75:763-775.
- Eccles R: Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. *Respir Physiol Neurobiol* 2006, 152(3):340-348.
- Goldman RD: Codeine for acute cough in children. *Can Fam Physician*

