

Moderní terapie kašle

Jan Juřica

Farmakologický ústav LF MU a CEITEC, Brno

Článek podává přehled o léčivých účinných látkách a léčivých přípravcích v terapii suchého i produktivního kašle aktuálně dostupných v ČR. V úvodu jsou shrnuta některá doporučení týkající se často nevhodného kombinování antitusik s léčivými přípravky produktivního kašle. První část článku je věnována antitusikům s centrálním i periferním mechanismem účinku, jsou diskutovány nežádoucí účinky opioidních antitusik, mechanismy účinků a farmakokinetika. Další část je věnována léčivům produktivního kašle se zaměřením na kategorizaci látek dle hlavního mechanismu účinku, nežádoucí účinky, farmakokinetiku a terapeutické výhody a nevýhody jednotlivých látek. Závěrem jsou uvedena specifika týkající se farmakoterapie kašle u dětí s doporučením nepoužívat centrální antitusika na úkor butamirátu a levodropropizinu a dále doporučení týkající se použití mukoaktivních léčiv.

Klíčová slova: antitusika, expektorancia, mukolytika, mukoregulátory, děti.

Current treatment of cough

The article reviews current knowledge on drugs and preparations for treatment of dry and mucus-producing cough which are currently available in the Czech Republic. In the introduction, there are given some suggestions concerning frequent and inappropriate combination of antitussive and mucoregulating drugs. The part of the article is devoted to antitussives, with respect to mechanisms of action, pharmacokinetics, and adverse effects of opioid-derived antitussives. Another part reviews the drugs for treatment of mucus-producing cough with respect to categorization according to the major mechanism of action, adverse effects, pharmacokinetics, and additive actions of distinct drugs. By conclusion, it is suggested not to use opioid-derived antitussives in children but rather butamirate or levodropropizine and also some suggestions on use of mucoregulating drugs in children.

Key words: antitussives, expectorants, mucolytics, mucoregulators, children.

Prakt. lékař. 2013; 9(6): 219–224

Úvod

Pravděpodobně nejčastější je léčba kašle jako symptomu nemoci z nachlazení, kdy může fáze suchého kašle střídát fázi produktivního kašle. Přestože často nastávají situace, kdy pacienta fyzicky vyčerpává i produktivní kašel a zejména na noc je snaha kašel utlumit, je nesmyslné podávat antitusika a mukoaktivní léčiva zároveň, a to pro jejich zcela opačný výsledný efekt (i když obvykle nelze hovořit o opačném mechanismu účinku). V těchto případech je třeba volit kombinace látek, které si z hlediska mechanismů účinků, farmakokinetiky a celkového efektu vyhovují a alespoň maxima jejich účinků se nepřekrývají. Rozhodně není vhodné současně podávat jakékoliv antitusikum s mukolytikem zvyšujícím produkci hlenu.

Antitusika

Kašel je fyziologický reflex, který má odstraňovat překážky z dýchacích cest. Suchý kašel však může být vyvolán i stimuly neobstrukčního charakteru, jako např. tepelnými nebo chemickými – některými neuropeptidy (zpomalená degradace při terapii ACEi). Suchý kašel může být symptomem celé řady onemocnění, nemá svůj ochranný charakter a je pro pacienta obtěžující a vysilující. Intenzivní suchý kašel narušuje spánek, pacienta fyzicky vyčerpává, přináší různorodé komplikace primárního onemocnění

(kardiovaskulární, bronchopulmonální, muskuloskeletární, CNS) a výrazně snižuje kvalitu života.

Léková skupina antitusik (ATC R05D) je používána pro léčbu suchého kašle u dětí i dospělých. ATC klasifikace zná 35 účinných látek coby antitusik, ovšem v ČR je registrovaných a dostupných pouze 5 z nich: kodein, butamirát, dextrometorfan, dropropizin a levodropropizin. Tento přehled se věnuje především aktuálně registrovaným látkám.

Jako zásadní se jeví rozdělení antitusik na antitusika strukturou odvozená od kodeinu (vždy centrální mechanismus účinku) a nekodeinová (centrální nebo periferní mechanismy účinku).

Kodeinová antitusika

Jako kodeinová antitusika se označují látky odvozené od kodeinu, resp. látky opioidního typu, charakteristické morfinanovým jádrem v molekule. Tyto látky mají vždy centrální mechanismus působení – předpokládá se existence centrálního „vrátkového“ mechanismu v prodloužené míše, který řídí převod stimulů a tím motorickou odpověď na tyto stimuly (1). Snižováním citlivosti tohoto „centra pro kašel“ se vysvětlují centrální účinky jak opioidních, tak i neopoidních centrálně účinkujících antitusik. Do současné doby zůstaly ze skupiny kodeinových (opoidních) antitusik v terapii pouze 2 účinné látky – kodein a dex-

trometorfan. Jako všechny opioidy i tyto látky vykazují i mírné analgetické vlastnosti, snižují peristaltiku, ovlivňují vigilitu a vedle centra pro kašel většinou také ovlivňují dechové centrum. Z pohledu rozvoje závislosti je rizikový především kodein. Jak kodein, tak i dextrometorfan se nesmí podávat těhotným a kojícím ženám.

Kodein

Kodein je fenantrenový alkaloid blíže příbuzný morfinu, přirozeně se vyskytující v opiu. Mechanismem účinku je inhibice centra pro kašel v prodloužené míše. Kodein se častěji než jako antitusikum používá jako adjuvanční analgetikum v kombinacích s paracetamolem a některými nesteroidními antiflogistiky.

Kodein je metabolizován 2D6 formou cytochromu P450 (CYP2D6), která je vysoce polymorfní (výskyt více než 100 alelických variant genu, cca 7 % pomalých metabolizátorů v kavkazské populaci). U ultrarychlých metabolizátorů (cca 3–5 % kavkazské populace) (2) se může tvořit větší množství morfinu, což se může projevit i specifickými nežádoucími účinky (zvracení, závrať, sedace) (3).

Nežádoucí účinky kodeinu zapadají do farmakologického profilu opioidů a zahrnují útlum dechového centra, obstipaci, biliární spazmy, útlum CNS, ospalost, ale také euforii, miózu a ně-

kteří méně specifické symptomy (palpitace, sucho v ústech, rash).

Interakce kodeinu jsou četné; při podání jakékoliv látky tlumící CNS současně s kodeinem dochází k potenciaci, podání anticholinergních látek může vyústit v závažnou obstrukci až paralytický ileus a retenci moči. Kodein může zvýraznit hypotenzivní efekt antihypertenziv (4). Tak jako u většiny opioidních antitusik byly i u kodeinu sporadicky hlášeny případy intoxikací, někdy i fatálních (5). Možné intoxikace se týkají především rizikových pacientů (dětí, starší pacienti, astmatičtí, pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí, pacienti s genotypem ultrarychlých metabolizátorů CYP2D6).

Dextrometorfan

Dextrometorfan potlačuje kašel centrálním mechanismem – v prodloužené míše a *nucleus tractus solaris* a zvyšuje práh pro kašel (3, 4). Dále je také agonistou delta opioidních receptorů a antagonistou NMDA (N-methyl D aspartátových) receptorů. Antitusická účinnost dextrometorfanu je podobná jako u kodeinu (6), analgetická účinnost je velmi slabá. Dextrometorfan má oproti kodeinu také jen mírný sedativní efekt. Stejně jako kodein ani dextrometorfan by neměl být podáván pacientům s rizikem respiračního selhávání, astmatikům a opatrnosti je třeba u pacientů s bronchitidou nebo emfyzémem nebo u chronického či perzistujícího kašle (4). Z hlediska rozvoje klasické opioidní závislosti je považován za bezpečný, o čemž svědčí rozhodnutí regulačních autorit o zařazení dextrometorfanu mezi volně prodejné léčiva, avšak sporadické případy závislosti na dextrometorfanu byly také popsány (4, 7).

Vzhledem k tomu, že je i dextrometorfan metabolizován CYP2D6, může se poločas eliminace interindividuálně velmi výrazně lišit a dosahovat u pomalých metabolizátorů více než 10násobku (3, 9 vs. 45 hodin) v závislosti na aktuálním fenotypu CYP2D6.

Interakční potenciál dextrometorfanu je stejně jako u kodeinu značný, je třeba mít na zřeteli jak možné interakce na úrovni biotransformace – současné podání inhibitorů CYP2D6 může významně zvýšit sérovou koncentraci dextrometorfanu – tak i interakce jiného typu (např. serotoninový syndrom po současném podání SSRI, inhibitorů monoaminoxidázy (8)).

Nežádoucí účinky jsou většinou vzácné a zahrnují závratě, ospalost, nevolnost, zvracení a hypersenzitivitu.

Nekodeinová antitusika

Tlumí centrum pro kašel nebo působí periferně na sliznici bronchů, kde snižuje citlivost na stimuly, popř. účinkují na efektorovou část reflexního oblouku kašle. Nekodeinová antitusika nemají analgetické vlastnosti, neovlivňují peristaltiku, nenesou riziko vzniku závislosti ani neovlivňují respirační centrum.

Butamirát

Butamirát je nekodeinové antitusikum, které je chemicky velmi podobné jinému nekodeinovému antitusiku – pentoxyverinu. Přesný mechanismus účinku není objasněn, nicméně ve farmakologických databázích se objevuje informace o centrálním mechanismu účinku při tlumení kašle (3, 4). Vedle toho má nespecifický anticholinergní a bronchospazmolytický účinek, který může zlepšit respirační funkce. Jako ostatní nekodeinová antitusika nevede jeho opakované podání k rozvoji závislosti a má velkou terapeutickou šíři.

Při srovnání účinnosti butamirátu a klobutinolu v léčbě suchého kašle jako komplikace sezónních respiračních infekcí nebyl nalezen signifikantní rozdíl, avšak butamirát byl účinnější než klobutinol při mírnění kašle působeného karcinomy dýchacího systému (9). V dostupné literatuře se neobjevují studie zaměřené na srovnání účinnosti s ostatními antitusiky.

Nežádoucí účinky jsou popisovány jako vzácné, nejčastěji jde o ospalost, nauzeu, zvracení či urtikarie.

Dropropizin

Další nekodeinové antitusikum, tentokrát ovšem s periferním mechanismem účinku, blokuje senzitivní perцепční místa v laryngotracheální oblasti. Tím je snížena dráždivost aferentní části reflexního oblouku kašle. Vedle toho vykazuje dropropizin i mírný antihistaminový účinek, a může tedy příznivě ovlivnit i kašel alergického původu (3).

Interakce nejsou u tohoto léčiva příliš závažné; přestože se jedná o periferně účinkující antitusikum, neměl by být dropropizin z důvodu svého slabě sedativního působení kombinován s dalšími látkami nepříznivě ovlivňujícími vigilitu (hypnosedativa, benzodiazepiny, opioidy, antihistaminika) (3).

V současné době platné SPC přípravku Ditustat uvádí, že **nežádoucí účinky** „nejsou časté“, což je mimo veškeré oficiální stupnice četnosti (velmi časté – časté – méně časté – vzácné – velmi vzácné), pravděpodobně jsou tedy „vzácné“ a „velmi vzácné“ (< 1/1 000): nauzea, dyspepsie, vomitus, diareja, astenie, somnolence, bolest hlavy, palpitace (3).

Levodropropizin

Levodropropizin je levotočivý izomer racemického dropropizinu. Ve srovnání s racemickým dropropizinem vykazuje ještě nižší sedativní efekt a je lépe tolerován (10).

Levodropropizin se neváže na betaadrenergické, muskarinové ani opioidní receptory, ale má jistou afinitu k H1 histaminovým a alfa adrenergickým receptorům. V animálních modelech levodropropizin dokonce vykázal i mírnou lokálně anestetickou aktivitu (4, 10).

Farmakologická databáze Micromedex (4) uvádí překvapivě mnoho studií zaměřených na srovnání účinnosti levodropropizinu a ostatních antitusik. Účinnost levodropropizinu je srovnatelná nebo i mírně lepší než u ostatních antitusik jak kodeinového (dextrometorfan, dihydrokodein), tak i nekodeinového typu (klobutinol, dropropizin, cloperastin, morclofon) (11). Vedle toho má však příznivější poměr risk/benefit než u jiných antitusik, a to jak u dospělých, tak u dětí (12). Dokladem lepší tolerance levodropropizinu jsou studie dokumentující jak nižší sedativní efekt (1–7), tak i studie vylučující vliv na respirační funkce (dechová frekvence, parciální tlak O₂ a CO₂, saturace hemoglobinu atd.) (4). Redundance informací o nižší frekvenci nežádoucích účinků tak dává jistou záruku, že levodropropizin je patrně nejlépe tolerované antitusikum vůbec.

Interakce jsou podobného charakteru jako u dropropizinu; přes dobrou snášenlivost by měl být levodropropizin současně se sedativně působícími léčivy užíván s opatrností.

Léčiva produktivního kašle

Léčiva produktivního kašle, dříve spíše označovaná souhrnně (a nepřesně) jako expektorancia, jsou zejména ve střední Evropě často užívanou lékovou skupinou. ATC klasifikace odlišuje skupinu expektorancií a mukolytik, nicméně i v rámci skupiny expektorancií můžeme léčiva na základě rozdílné schopnosti ovlivňovat viskozitu hlenu, aktivitu řasinkového epitelu a množství produkovaného sekretu kategorizovat do několika podskupin. Starší přístup ke kategorizaci léčiv produktivního kašle na mukolytika, sekretolytika a sekretomotorika se s ohledem na přibývající poznatky o vlastnostech jednotlivých látek stává nedostatečným.

V současnosti se látky užívané k léčbě produktivního kašle označují souhrnně jako „mukoaktivní či mukomodifikační“ a zahrnují následující podskupiny léčiv:

- 1) **mukoregulační látky** – zajišťují produkci hlenu normálního složení, úžejí méně

i potlačují hypersekreci, čili zmenšují objem hlenu (karbocystein, bromhexin, erdostein).

- 2) **mukolytika** – mění biofyzikální vlastnosti hlenu, tedy snižují viskozitu, někdy i zvyšují mukociliární clearance a tím zlepšují průchodnost dýchacích cest či naopak zhoršují kašlací clearance (ambroxol, bromhexin, erdostein, N-acetylcystein).
- 3) **mukokinetika** – zlepšují pohyblivost hlenu a jeho odstraňování, tedy mukociliární i kašlací clearance (ambroxol).
- 4) **expektorancia** – reflexně (vagově) nebo osmoticky zvyšují produkci řídkého hlenu, což indukuje kašláním a zvyšuje jeho efektivitu (guaifenesin, salinická expektorancia, emetin, extrakt z břečťanu).

Jak je patrné z komplikovaných definic, výklady těchto termínů se v odborných textech vždy zcela neshodují a někdy si téměř odpovídají. Navíc, většinu v současnosti užívaných léčiv bychom dle jejich vlastností mohli zařadit do více než jedné z těchto podskupin, a proto je z praktického hlediska jednodušší řídit se v klinické praxi znalostí všech využitelných účinků dostupných léčiv.

Nutno podotknout, že mezinárodní klasifikace ATC nereflektuje ani starší, ani novější způsob třídění léčiv produktivního kašle. ATC klasifikace totiž zná pouze „mukolytika“ a „expektorancia“ jako 2 hierarchicky rovnocenné skupiny. V ČR je v rámci expektorancií v současnosti registrováno 14 a ve skupině mukolytik 11 účinných látek. V kategorii ATC V11 „různé přípravky“ pak nalezneme řadu rostlinných silic a extraktů s obsahem slizů pro léčbu produktivního kašle. Přes relativně velké množství registrovaných účinných látek je v ČR v současnosti k dispozici jen 6 účinných látek s registrovaným přípravkem na trhu (vyjma fytofarmak). Jedná se o erdostein, N-acetylcystein, bromhexin, ambroxol, guaifenesin a karbocystein.

Bromhexin

Bromhexin je mukolytikum a sekretomotorikum zavedené do praxe již v polovině 60. let.

Mechanismem účinku tohoto proléčiva je aktivace nespecifických hydroláz, rozklad mukopolysacharidů bronchiálního sekretu a podpora ciliárních funkcí. Bromhexin je typickým příkladem proléčiva – ve své neaktivní formě je podán pacientovi a až následkem biotransformace se z něj stává účinná látka – ambroxol (3, 4).

Mezi *nežádoucí účinky* bromhexinu může být zařadit nadměrnou stimulaci pohárkových buněk až jejich atrofii, lokální dráždění gastrointestinálního traktu až aktivaci vředové choroby gastroduodena. Vředová choroba je také kontraindikací podání bromhexinu, stejně jako hypersekrece hlenu nebo alergie na bromhexin v anamnéze.

Ambroxol

Metabolitem bromhexinu je ambroxol, působí sekretolyticky a sekretomotoricky a zvyšuje tvorbu surfaktantu. Mechanismus jeho sekretomotorického působení spočívá v přímém ovlivnění řasinkového epitelu a sekretolytický účinek je založen na zvýšené aktivitě enzymů rozkládajících mukopolysacharidy sputa. Zajímavostí je, že ambroxol byl testován pro svůj urikosurický účinek, který se dostavuje při mnohem vyšším dávkování, než je dávkování pro mukolytický účinek (13).

Ambroxol byl zkoušen jako léčivo syndromu dechové tísně novorozenců (RDS), avšak dosud není dostatek studií pro širší použití a registraci nové indikace ambroxolu (4). Ambroxol přechází přes placentární bariéru i do mateřského mléka, avšak nebyly dokumentovány žádné nepříznivé účinky na plod, přesto se zvláště v 1. trimestru nedoporučuje ambroxol podávat.

Guaifenesin

Guaifenesin je derivát propandiolu s centrálním myorelaxačním, anxiolytickým a mukolytickým účinkem. Mechanismus jeho mukolytického účinku je založen na zrychlené eliminaci kyselých glykoproteidů, jejich inkorporace do struktury hlenu; tím dochází ke snížení viskozity hlenu, ale i ke zvýšení jeho produkce (3, 4).

Jiný zdroj tvrdí, že guaifenesin nemá žádnou mukolytickou aktivitu, ale snižuje povrchové napětí hlenu (14).

Nežádoucí účinky guaifenesinu vyplývají z jeho aditivních účinků. Guaifenesin tak může zesilovat sedativní působení ostatních léčiv na CNS a jeho myorelaxační účinky zase mohou vyvolat poruchy hybnosti. Podání guaifenesinu v těhotenství není doporučeno, bylo prokázáno, že jeho podání v 1. trimestru gravidity zvyšuje četnost třísel kýly u novorozenců (3).

Karbocystein

Karbocystein je derivát aminokyseliny cysteinu obsahující sulfidickou skupinu, štěpí disulfidické můstky hlenu a narušuje iontové interakce; tím snižuje viskozitu hlenu a snižuje i jeho objem. V těhotenství není podání karbocysteinu pro nedostatek validních informací doporučeno.

Nežádoucí účinky karbocysteinu se uvádějí jako mírné a vzácné a patří mezi ně bolesti hlavy, bronchospasmus nebo reakce přecitlivělosti. Při vyšších dávkách jsou to pak rozličné GIT potíže (3, 4).

N-acetylcystein

Acetylcystein je dalším derivátem cysteinu, působí mukolyticky a sekretomotoricky, štěpí disulfidické můstky hlenu a depolymerizuje řetězce DNA v hlenohnisu. Acetylcystein je také donor sulfhydrylových skupin a zvyšuje syntézu glutathionu, čímž se zvyšuje konjugiční schopnost metabolitů paracetamolu.

Acetylcystein je obvykle dobře snášen. Pro podání těhotným není dostatek validních informací. **Nežádoucí účinky** jsou vzácné až velmi vzácné a zahrnují bolesti hlavy, GIT obtíže, alergické reakce, hypotenze, bronchospasmus, kožní projevy (3, 4).

Erdostein

Erdostein snižuje elasticitu a viskozitu hlenu prostřednictvím narušení disulfidických vazeb glykoproteinů hlenu. Hlavním nositelem

Tabulka 1. Vybrané farmakokinetické parametry aktuálně dostupných antitusik (3, 4)

Léčivo	F (%)	T _{max} [h]	Nástup účinku [h]	Vd * [l]	T _{1/2} [h]	Aktivní metabolity	Převládající eliminační cesta
kodein	„dobrá“	1	?	?	2,5–4*	ano	moč
dextrometorfan	„velmi dobrá“	?	0,5	2,15	1,5–40*	některé	moč
butamirát	„dobrá“	1,5	?	?	6–26	ano	moč
dropropizin	75	0,8	?	?	1–2	ne	moč
levodropropizin	75	0,8	?	?	1–2	ne	moč

F = biologická dostupnost; T_{max} = čas do dosažení maximální koncentrace po jednorázovém podání; Vd – distribuční objem, vztažen na 75 kg;

T_{1/2} = poločas eliminace; = poločas mateřská látka + účinné metabolity

? = není známo; * v závislosti na fenotypu CYP2D6 – delší poločas u pomalých metabolizátorů

Tabulka 2. Vybrané farmakokinetické parametry aktuálně dostupných léčiv produktivního kašle (3, 4, 15)

Léčivo	F (%)	T _{max} [h]	Nástup účinku [h]	Vd* [l]	T _{1/2} [h]	Aktivní metabolity	Převládající eliminační cesta
bromhexin	20	1	?	525	13–40	ano	moč
ambroxol	70–80	2–4	?	?	8,8	ne	moč
guaifenesin	„dobrá“	?	?	?	1	ne	moč
N-acetylcystein	4–10	0,5–3	2–3	35	2–5,5	ano	moč
karbocystein	?	1	3–4	60	2–6	ne	moč
erdostein	¥	0, 9–1,6	72 = maximum	¥	5	ano	moč, stolice

F = biologická dostupnost; T_{max} = čas do dosažení maximální koncentrace po jednorázovém podání; Vd – distribuční objem, vztažen na 75 kg;T_{1/2} = poločas eliminace; = poločas mateřská látka + účinné metabolity

? = není známo; ¥ = s ohledem na nedostupnost i.v. podání nebylo stanoveno

Tabulka 3. Dávkování antitusik u dětí (3, 4, 19, 20)

	Schválené použití u dětí (dle SPC)	Doporučená terapeutická dávka (dle ČL 2009, není-li uvedeno jinak)			Dávkování (dle ČL 2009)	
		0–1 rok	1–6 let			6–15 let
kodein	od 12 let	–	3 mg*		5–10 mg	à 6–8 h
dextrometorfan	od 6 let	–	2,5–5 mg		5–10 mg (max. 120 mg/den)	à 4 h
		–	7,5 mg (max. 30 mg/den)		15 mg (max. 60 mg/den)	à 6 h
butamirát dihydrogencitrát (dle SPC – liší se mezi přípravky)	od 1 měsíce	2,27 mg**	1–3 roky 3,4 mg	3–6 let 7,5 mg	15 mg***	3x denně
dropropizin (dle SPC)	od 6 měsíců	5 mg	11 mg****		22 mg ⁺	3–4 x denně
levodropropizin (dle SPC)	od 2 let		1 mg/kg			max. 60 mg, 3x denně
*dle ČL 2009 od 2 let věku; **od 2 měsíců do 1 roku; ***6–12 let; ****1–3 roky; ⁺ 3–13 let						

*dle ČL 2009 od 2 let věku; **od 2 měsíců do 1 roku; ***6–12 let; ****1–3 roky; ⁺3–13 let**Tabulka 4.** Dávkování léčiv produktivního kašle u dětí (3, 4, 19, 20)

	Schválené použití u dětí (dle SPC)	Doporučená terapeutická dávka (dle ČL 2009, není-li uvedeno jinak)			Dávkování (dle ČL 2009)
		0–1 rok	1–6 let	6–15 let	
bromhexin	od narození	1–2 mg#	4 mg##	4–8 mg	do 6 let 2x denně
ambroxol p.o.	od narození	7,5 mg*	7,5 mg**	15 mg***	do 2 let 2x denně, 2–15 let 3x denně
ambroxol inh.		–	15 mg	15–25,5 mg	1–2x denně
guaifenesin	od 2 let †	–	50–100 mg	100–200 mg	po 4 hodinách
N-acetylcystein	od 2 let	200 mg	200 mg	200 mg	do 2 let 1x, 2–14 let 2x denně
karbocystein	od 2 let	–	62,5–125 mg	250 mg	2–4x denně
erdostein	od 15 kg (~3 let)	–	–	–	–

#do 3 let, #3–6 let, *do 2 let, **2–5 let, ***5–12 let, † SPC přípravků s obsahem guaifenesinu se značně liší; některé až od 14 let věku

účinku jsou volné thiolové skupiny metabolitů erdosteinu. Vedle tohoto hlavního účinku vykazuje také jistou synergii s antimikrobní terapií; zvyšuje průnik amoxicilinu do sputa a snižuje adhezi G+ i G- bakterií a snižuje produkci prozánětlivých cytokinů IL-6 a IL-8. Stejně jako N-acetylcystein působí erdostein jako scavenger volných kyslíkových radikálů (3, 4). Erdostein se často využívá v terapii chronické obstrukční plicní nemoci.

V těhotenství není podání erdosteinu pro nedostatek validních informací doporučeno. Nežádoucí účinky erdosteinu jsou vzácné a čítají především různé GIT obtíže (pyróza, nauzea, diareja). Velmi vzácně se objevují alergické (především kožní) reakce (3, 4).

Alternativní expektorancia (**salinická** – kalii iodidum, amonii chloridum, dále pak **slizy a rostlinné silice**) jsou některými praktickými lékaři nebo pediatry používána u rizikových skupin pacientů (dětí, těhotné, starší pacienti) pro jejich relativně lepší bezpečnostní profil (definovaný zejména dlouholetou empirií) a také oblibu zejména rostlinných extraktů, např. extrakt z břečťanu, jitrocele nebo mateřídoušky.

Specifika farmakoterapie kašle u dětí

Studii porovnávajících účinnost a bezpečnost antitusik a léčiv produktivního kašle u dětí je velmi málo, navíc často nesplňují základní požadavky na správný design (stan-

dardy pro validní klinické studie). Z několika málo studií byly přesto vypracovány systematické přehledy shrnující neprůkaznost superiority jednoho léčiva nad druhým (15, 16). Druhým závěrem těchto přehledů je, že léčiva jak suchého, tak zejména produktivního kašle jsou bezpečná; k fatálním následkům otrav dokonce i po několikanásobném překročení dávky dochází jen velmi zřídka (15, 16). Doporučení týkající se použití jednotlivých léčiv suchého i produktivního kašle u dětí se často liší v závislosti na konkrétní SPC; dokonce i v ČL 2009 můžeme nalézt některé diskrepance. V tabulkách a textu níže jsou shrnuty dostupné informace o dávkování jednotlivým věkovým skupinám dětí.

Léčiva suchého kašle

Co se týče evidence účinnosti a bezpečnosti léčby suchého kašle u dětí, novější práce vesměs zpochybňují použití centrálních antitusik pro nedostatečně prokázanou účinnost. Existuje více studií, které nenalezly u kodeinu lepší antitusickou účinnost než u placeba, a to jak u dospělých, tak i u dětí (4, 15). V říjnu 2010 dokonce britská autorita v oblasti regulace léčiv Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) nedoporučila používat kodein k mírnění kašle u všech pacientů pod 18 let a tvrdí, že jeho účinnost u dětí jakéhokoliv věku nebyla dostatečně prokázána (4). V ČR je nicméně kodein schválen pro terapii suchého kašle u pacientů nad 12 let.

Dextrometorfan je schválen pro terapii suchého kašle u dětí od 6 let, u některých přípravků dokonce až od 12 či 15 let věku. Americká FDA (Food and Drug Administration; léková regulační autorita v USA) i britská MHRA v roce 2008 doporučila používat obecně antitusika u dětí pod 2 roky věku velmi opatrně, a v dalším přehodnocení v roce 2009 dokonce doporučuje zcela se vyvarovat použití centrálně účinkujících antitusik u dětí pod 6 let (4). Navíc Americká akademie pediatrií tvrdí, že u dětí nebyla spolehlivě prokázána antitusická účinnost dextrometorfanu při dokumentovaných nežádoucích účincích. V literatuře se dokonce objevily i informace o srovnatelné účinnosti dextrometorfanu a placeba (17). Metaanalýza však přece jen shledala dextrometorfan jako účinný v léčbě kašle v porovnání s placebem (4). Uvažuje se také o možném poddávkování dětí v těchto studiích (15).

Naproti tomu je dostatek důkazů o dobré účinnosti levodropropizinu u dětí při jeho lepší snášenlivosti, přičemž studie porovnávající účinnost butamirátu nebo racemického dropropizinu s centrálními antitusiky nebo placebem chybějí (4, 18). V ČR je schválen butamirát pro použití u dětí již od 1 měsíce, dropropizin od 6 měsíců a levodropropizin od 2 let věku. Butamirát, dropropizin i levodropropizin je po-

važován za bezpečný z hlediska deprese dechového centra i rozvoje závislosti (3). Ve světle výše uvedených studií se jako bezpečná a přitom účinná antitusika pro děti jeví butamirát nebo levodropropizin.

Léčiva produktivního kašle

Velkou výhodou bromhexinu je jeho možné použití u dětí – je schválen pro podání i dětem mladším 2 let, stejně tak (spíše častěji) je podáván ambroxol. SPC přípravků obsahujících guaifenesin se značně liší v údajích o dávkování dětem. Uvádí se použití u dětí od 2, 6, 12 a 14 let věku v závislosti na SPC a koncentraci léčiva v tekuté lékové formě. N-acetylcystein stejně jako karbocystein se podává dětem od 2 let věku, erdosteín pak od 15 kg hmotnosti dítěte.

Závěr

V terapii suchého kašle u dětí nalézají v současné době uplatnění především butamirát, dropropizin a levodropropizin. Zcela po právu a v souladu s doporučeními odborných společností jsou v léčbě suchého kašle u dětí v pozadí centrální antitusika kodeinového typu. Jako léčiva produktivního kašle se především pro dostatečně prokázanou bezpečnost uplatňuje ambroxol a bromhexin, následovány ostatními léčivy – především acetylcysteinem a erdosteínem.

Literatura

1. Bolser DC. Current and future centrally acting antitussives. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 152: 349–355.
2. Zhou SF. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part I. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009; 48: 689–723.
3. InfoPharm. (2012). Available at: <http://www.aislp.cz> (accessed: 15.12.2012).
4. Micromedex T. Micromedex Healthcare series (2012). Available at: <http://www.thomsonhc.com> (accessed: 02.12.2012).
5. Hermanns-Clausen M, Weinmann W, Auwärter V, et al. Drug dosing error with drops-severe clinical course of codeine intoxication in twins. *European Journal of Pediatrics* 2009; 168: 819–824.
6. Matthys H, Bleicher B, Bleicher U. Dextromethorphan and Codeine – Objective Assessment of Antitussive Activity in Patients with Chronic Cough. *Journal of International Medical Research* 1983; 11: 92–100.

7. Desai S, Aldea D, Daneels E, et al. Chronic addiction to dextromethorphan cough syrup: A case report. *Journal of the American Board of Family Medicine* 2006; 19: 320–323.
8. Schwartz AR, Pizon AF, Brooks DE. Dextromethorphan-induced serotonin syndrome. *Clinical Toxicology* 2008; 46: 771–773.
9. Charpin J, Weibel MA. Comparative-Evaluation of the Antitussive Activity of Butamirata Citrate Linctus Versus Clobutinol Syrup. *Respiration* 1990; 57: 275–279.
10. Melillo G, Malandrino S, Rossoni G, et al. General Pharmacology of the New Antitussive Levodropropizine. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 1988; 38–42: 1144–1150.
11. Pontiroli AE, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine and clobutinol in elderly patients with non-productive cough. *Clinical Drug Investigation* 1997; 14: 175–182.
12. Banderali G, Riva E, Fiocchi A, et al. Efficacy and Tolerability of Levodropropizine and Dropropizine in Children with Nonproductive Cough. *Journal of International Medical Research* 1995; 23: 175–183.
13. Oosterhuis B, Storm G, Cornelissen PJG, et al. Dose-Dependent Uricosuric Effect of Ambroxol. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1993; 44: 237–241.
14. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *European Respiratory Review* 2010; 19: 127–133.
15. Isbister GK, Prior F, Kilham HA. Restricting cough and cold medicines in children. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2012; 48: 91–98.
16. Paul IM. Therapeutic Options for Acute Cough Due to Upper Respiratory Infections in Children. *Lung* 2012; 190: 41–44.
17. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
18. De Blasio F, Dicpinigaitis PV, De Danieli G, et al. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2012; 25: 337–342.
19. Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, et al. Assessment of the effect of dextromethorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002; 53: 604–612.
20. Ministerstvo zdravotnictví ČR – Český lékopis 2009. Praha: Grada 2009.

Převzato z Pediatr. praxi 2013; 14(1): 30–38

Článek doručen redakci: 20. 12. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2013

PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

*Farmakologický ústav LF MU a CEITEC, Brno
Kamenice 5, 625 00 Brno
jurica@med.muni.cz*