

Symptomatická léčba chřipky

Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Chřipka (lat. influenza) je akutní virové onemocnění rizikové především pro seniory a polymorbidní nemocné, nicméně postihuje všechny věkové kategorie. I navzdory dostupnému očkování se však díky neustále se měnícímu virovému původci setkáváme s jejím epidemickým, méně často i pandemickým výskytem. Širší užití antivirotik (oseltamivir, zanamivir či amantadin) má pořád svá omezení, a proto stále dominantní úlohu sehrává symptomatická léčba.

Klíčová slova: chřipka, antitusika, antipyretika, vitamin C.

Symptomatic treatment of influenza

Influenza is an acute viral disease, posing a particular risk for the elderly and for multimorbid patients; nevertheless, it does affect all age groups. Despite available vaccination, however, epidemic or, less frequently, pandemic incidence of influenza is encountered due to a constantly changing causative viral agent. A wider use of antiviral drugs (oseltamivir, zanamivir or amantadine) continues to have limitations; therefore, symptomatic treatment still plays a dominant role.

Key words: influenza, antitussives, antipyretics, vitamin C.

Prakt. lékař. 2012; 8(1): 34–37

Akutní respirační infekce se na celosvětové morbiditě podílejí přibližně 10%. Ačkoliv je na prostá většina z nich virové etiologie, odhaduje se, že až ¾ nemocných jsou ve vyspělých zemích léčeny antibiotiky. Pro zajímavost uvedme, že dle statistik je více než 50% receptů na antibiotika v ordinacích praktického lékaře určeno právě na léčbu onemocnění dýchacích cest.

Chřipka je sice infekční onemocnění postihující primárně dýchací systém, ale projevuje se i v jiných částech těla. Začíná náhle zimnicí a teplotou, která rychle vystoupí až na 39–40°C. Typickými projevy jsou silné bolesti svalů celého těla. Od začátku nemoci se člověk proto cítí slabý a vyčerpaný. Současně se přidružují silné bolesti hlavy, často se světloplachostí, bolestmi očí či suchý dráždivý kašel. Na rozdíl od nachlazení pro ni není typická rýma či bolest v krku, které se ovšem mohou dostavit sekundárně v důsledku superinfekce.

V symptomatické léčbě proto jednoznačně dominuje klid na lůžku, dostatečný příjem tekutin a užívání analgetik-antipyretik, případně antitusik.

1. Analgetika-antipyretika

Z patofyziologického hlediska je na zvýšení tělesné teploty infekčního původu třeba nahlížet jako na obrannou reakci organismu, neboť zvýšení tělesné teploty omezuje růst a množení celé řady patogenů. Není proto doporučeno užívání antipyretik v případě tělesné teploty do 38°C, tedy při subfebrilích. Jako regulace tělesné teploty jistě mohou posloužit i fyzikální prostředky – především aplikace studených obkladů do podpaží či na třísla, tedy do míst, kudy probíhají velké

tepny. Chladivý účinek bude nejvýraznější a pro pacienta nejméně rizikový a nepříjemný.

Z této lékové skupiny jsou na českém trhu dostupné a současně i nejčastěji využívané především přípravky s obsahem paracetamolu (syn. acetaminofen) a kyseliny acetylsalicylové, dále pak metamizol (dostupný pouze v přípravcích vázaných na lékařský předpis) a propyfenazon (dostupný pouze ve fixních kombinacích s paracetamolem a kofeinem). Třebaže antipyretický účinek je možné očekávat i od nesteroidních antiflogistik (NSA), včetně např. antipyretického působení nimesulidu, v souladu s platnými SPC v České republice t. č. registrovaných léčivých přípravků je v této indikaci možné užít pouze neselektivní NSA, ibuprofen (1, 2).

Paracetamol

Jde o acetanilidový derivát (syn. acetaminofen, APAP) a svoji strukturou se tak velmi podobá dnes již obsolentnímu fenacetinu (pozn.: paracetamol byl jeho metabolitem), od jehož klinického užívání bylo upuštěno z důvodu nefrotoxicity (nekróza renálních papil či tubulointersticiální nefritida známá jako tzv. fenacetinová ledvina). Dnes se celosvětově řadí k nejčastěji užívaným antipyretikům, byť dosud neznáme jeho přesný mechanismus účinku. Je zřejmé, že nikterak neovlivňuje průběh zánětu. Letos je tomu již deset let, kdy byla vyslovena hypotéza o možnosti jeho působení prostřednictvím inhibice cyklooxygenázy 3 (COX-3), nicméně tato teorie byla postavena na pozorování psího kortexu a u člověka se ukázala bohužel jako lichá (3). Mnohem pravděpodobněji však v jeho analgetických účincích sehrává důležitou úlohu

modulace descendentních drah pro bolest, tedy ovlivnění aktivity serotoninergního systému a v ostatních jeho účincích zřejmě i modulace endogenního kanabinoidního systému (4).

Ačkoliv je paracetamol někdy označován za nedostatečně účinný, je třeba připomenout jeho doporučenou dávku, neboť je často poddáván – dosis maxima pro die (DMD) pro adultis je 4g; dosis therapeutica singula (DTS) pro adultis odpovídá 0,75–1 g, v případě dětí pak 10–15 mg/kg. V doporučených terapeutických dávkách je velmi bezpečným léčivem. Často zmiňovaná obava z možného poškození jater je dána jeho toxickým metabolitem N-acetyl-p-chinoniminem (NAPQI) vznikajícím prostřednictvím jaterního cytochromu 2E1. Toxicita se týká užití vyšších dávek, nicméně zvýšenou opatrnost bychom jistě měli věnovat pacientům s cirhózou, infekční mononukleózou, hepatitidou (včetně vakcinace proti hepatidě). Její riziko se zvyšuje úměrně konzumaci alkoholu, který na uvedené isoformě působí jako induktor. Antidotem při předávkování (8–15 g) paracetamolem zůstává N-acetylcystein, který je zdrojem sulfhydrylových skupin nezbytných pro dostatečnou syntézu antioxidantně působícího glutathionu. Podává se ve formě intravenózního roztoku, a to v dávkách výrazně převyšujících jeho běžně užívané dávky v indikaci expektorancia. Vzhledem k mechanismu jeho působení jakožto antidota není účinnost paracetamolu při současném podání N-acetylcysteinu v léčbě akutních respiračních infekcí nikterak ovlivněna.

Deriváty pyrazolonu

Aktuálně jsou v České republice registrovány metamizol (syn. dipyron) a propyfenazon; dříve

těž např. aminofenazon, jenž byl z důvodu nefrotoxicity stažen z trhu (pozn.: stále je však využíván ve formě čípků jako IPL). Obě látky disponují především antipyretickým a analgetickým účinkem. Oproti zástupcům nesteroidních antiflogistik mají výrazně nižší gastrotoxicitu a prakticky neovlivňují agregabilitu trombocytů; metamizol jsou vlastní spazmolytické účinky. Metamizol je však bohužel zmiňován v souvislosti s možným rozvojem agranulocytózy, byť názory na její výskyt nejsou jednotné. Obecně zmiňované riziko tohoto nežádoucího účinku je udáváno až s poměrem kolem 0,5–1 případu na 1 000 000 pacientodnů (5). Nicméně ze švédské studie vyplývá toto riziko významně vyšší, a sice až 1 : 1 439, protože zde není vůbec užíván (6). Jeho indikací je mj. horečka nereagující na jinou léčbu. Propyfenazon je k dispozici ve volně prodejných přípravcích s fixní kombinací paracetamolu a kofeinu – přítomen je v množství 150 nebo 300 mg/tbl.

Kyselina acetylsalicylová a její deriváty

Kyselina acetylsalicylová (ASA, též KAS) je primárně řazena mezi jiná analgetika-antipyretika (v dávkách < 3 g/den). Při užití vyšších dávek je jí ovšem vlastní i účinek antiflogistický a protirevmatický (v dávkách > 3 g/den); naopak v nízkých dávkách je využívána jako antiagregans (~100 mg/den) potlačující tvorbu proagregačně působícího tromboxanu TxA_2 . Hlavním mechanismem účinku všech nesteroidních antiflogistik je blokáda enzymu cyklooxygenázy – v nízkých dávkách je ASA označována jako COX-1 neselektivní inhibitor. Obdobně působí i aloxiprin, který se po podání v trávicím traktu štěpí na kyselinu acetylsalicylovou a oxid hlinitý (t. č. v ČR již nedostupný).

Ibuprofen

Jde o neselektivní nesteroidní antiflogistikum, které je však ve srovnání s ostatními zástupci této skupiny relativně šetrné k zažívacímu traktu, o čemž svědčí i možnost jeho užívání u pacientů v dětském věku. Jeho účinná dosis terapeutica singula pro adultis jako antipyretika představuje 200–400 mg (pozn. eskalace dávky nepřináší obvykle zesílení účinku, naopak je provázána horší snášenlivostí); dávka pro děti je 7,5–10 mg/kg tělesné hmotnosti.

2. Antitusika

Antitusika není vhodné podávat současně s expektorancii, avšak některé kombinované léčivé přípravky dostupné na našem trhu takovou kombinaci obsahují – butamirát + guaifenesin. Obvyklé expektorační dávky guaifenesinu u dospělých jsou však 200–400 mg, zatímco

v uvedené kombinaci je pouze 100 mg. Nicméně i u guaifenesinu je popisován jeho antitusický účinek, ovšem obvykle až od dávky 400 mg (7). Současně bohužel nelze odvozovat ani facilitující vliv guaifenesinu na absorpci butamirátu, podobně jako např. popsané zvýšení absorpce paracetamolu či nimesulidu (8), o čemž svědčí závěry studie, v rámci které byl podáván guaifenesin společně s dextrometorfanem (9).

■ **Butamirát** je antitusikem, u kterého převládá centrální účinek. Má rovněž nespécifický anticholinergní a bronchospasmolytický účinek, který zlepšuje respirační funkce. Jeho nežádoucí účinky jsou minimální a jako jedno z mála antitusik je ho možno podávat i u kojenců od 2 měsíců ve formě sirupu či kapek.

■ **Kodein** je derivát morfinu a kromě antitusického účinku působí i analgeticky a obstipačně. Zejména v těchto indikacích se kodein tudíž využívá. Mezi jeho nejčastější nežádoucí účinky patří zácpa, nauzea, zvracení, útlum dechového centra, retence moči či palpitace. Kodein je obsažen i v kombinovaných přípravcích s expektoran-ty rostlinného původu, jako je tymiánový extrakt či saponiny, které mají slabé antitusické, antiseptické a expektorační účinky.

■ **Dextrometorfan** se rovněž řadí mezi antitusika kodeinového typu, nicméně jeho analgetický i protipřijímový účinek je minimální, stejně tak výskyt nežádoucích účinků. V některých zemích je u osob v terminálním stadiu trpících silným kašlem možné podat i silné opioidy, jako např. metadon či morfin.

■ **Dropropizin**, respektive jeho L-izomer levodropropizin, působí spíše na periferii, kde blokují senzitivní percepční místa v laryngotracheální oblasti, čímž snižuje jejich dráždivost a tlumí kašel. Přídatný antihistaminový účinek navíc tlumí kašel alergického původu. Tyto látky netlumí dechové centrum a ve srovnání s kodeinovými deriváty nehrozí ani riziko rozvoje závislosti. Jejich výhodou je dobrá tolerance a možnost podávání u kojenců od 6 měsíců.

3. Ostatní přípravky

Ve formě doplňků stravy je možné se setkat i s užíváním přípravků s obsahem třapatky (*Echinacea purpurea*, *E. angustifolia*, *E. pallida* aj.), u které je zmiňován vedle účinku antimikrobiálního též účinek protizánětlivý/analgetický (omezení tvorby prostaglandinu PGE_2). Z účinných látek jsou zmiňovány především deriváty kyseliny kávové (kyselina cichoriová a její estery) a polysachari-

dy, kterým je připisován imunostimulační účinek. Výtažky z kořenů (v menším množství též z květů či listů) třapatky vykazují navíc desenzitizující účinek na vaniloidních TRPV1 receptorech, které hrají důležitou roli v procesu vnímání bolestivého stimulu (snižují se tak jejich schopnost vytvářet či zesilovat již vzniklý bolestivý impuls) (10).

Nepochybně je možné využít i přípravky s obsahem kolostra, nukleotidů, bakteriálních lyzáto, rakytníku (*Hippophae rhamnoides*), *Chlorella* či mumia apod., a to s respektováním ne vždy dostatečně klinicky ověřené klinické účinnosti.

Velmi zajímavý je proto v tomto smyslu i aktuální pohled na využití vitamínu C, který je široce využíván a doporučován právě jako látka vhodná k podpoře organismu při nachlazení či jiných infekcích. Z tohoto pohledu je zcela zásadní metaanalýza účinnosti právě v těchto indikacích z dosud publikovaných výsledků studií (11).

Autoři této metaanalýzy se snažili zodpovědět otázku, zda-li perorálně podávaný vitamín C v dávkách 0,2 g a více je schopen omezit výskyt, trvání či tíži běžných respiračních infekcí, označovaných jako nachlazení, a sice jednak v případě profylaktického užívání a jednak při podávání po objevení se prvních příznaků nemoci. Do hodnocení bylo vzato 30 placebem kontrolovaných studií (n = 11 350). Při profylaktickém podávání bylo relativní riziko onemocnění sníženo pouze nepatrně (RR: 0,96). Významnějšího benefitu však bylo dosaženo v 6 studiích (n = 642), kterých se účastnily osoby vystavené vyšší fyzické zátěži (maratonští běžci, lyžaři či vojáci v subarktických oblastech) – zde riziko onemocnění pokleslo na polovinu (RR: 0,50). Terapeutický účinek vitamínu C po objevení se symptomů onemocnění nebyl v této metaanalýze prokázán. Nejvyšší přípustné množství vitamínu C v denní dávce činí 2 g (11).

Závěr

Jakkoliv se problematika antipyretik může zdát být v pozadí zájmu vědeckého výzkumu, velký rozruch v nedávné době způsobily dvě studie publikované v časopise Lancet. Zatímco v mezinárodní studii ISAAC byl hodnocen vztah mezi užíváním paracetamolu v raném věku a pozdějším rozvojem alergických onemocnění u 194 555 dětí ve věku 6–7 let, ve druhé studii byl zjišťován vztah mezi profylaktickým podáním paracetamolu po očkování hexavakcínou, proti rotavirovým či hemofilovým infekcím v průběhu následujících 24 hodin po vakcinaci a výši titru vznikajících protilátek (n = 459) (12, 13). Překvapivě zde podávání paracetamolu během prvního roku života bylo provázáno výrazným

zvýšením pravděpodobnosti rozvoje astmatu právě mezi 6.–7. rokem (odds ratio, OR: 1,46). Užívání paracetamolu navíc zvyšovalo i riziko atopického ekzému (OR: 1,35) či alergické rino-konjunktivitidy (OR: 1,48). Z druhé studie vyplývá, že profylaktické podání paracetamolu před vakcinací významně snižuje titr protilátek, a to i po podání boostrovací dávky. Podání antipyretika by tedy mělo být maximálně uvážlivé při respektování významu zvýšené tělesné teploty a zároveň možných rizik potenciálních nežádoucích účinků, včetně teprve recentně zjištěných.

Antipyretika však představují pouze část komplexní symptomatické léčby chřipky; připomněme, že jsou obvykle doporučována až od tělesné teploty nad 38 °C. Třebaže je i dnes chřipka léčena právě symptomaticky, lékaře by měli v případě jejích příznaků vyhledat jistě všichni chronicky nemocní (choroby kardiovaskulární či respirační, diabetes, křeče v osobní anamnéze, nemocní se sklonem k dehydrataci apod.) a zrovna tak každý pacient, u kterého se klinický stav při takto vedené léčbě nelepší.

Literatura

1. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U. S. A.* 2002; 99: 13926–13931.
2. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12: 269–280.
3. Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 821–829.
4. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265–274.
5. Lal A, Gomber S, Talukdar B. Antipyretic effects of nimesulide, paracetamol and ibuprofen-paracetamol. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 865–870.
6. Polidori G, Titti G, Pieragostini P, Comito A, Scaricabarozzi I. A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children. *Drugs* 1993; 46(Suppl. 1): 231–233.
7. Dicpinigaitis PV, Gayle YE. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest* 2003; 124(6): 2178–2181.
8. Sliva J, Doležal T, Sýkora D, Vosmanská M, Kršiak M. Guaifenesin enhances the analgesic potency of ibuprofen, nimesulide and celecoxib in mice. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(3): 153–157.
9. Demirbas S, Reyderman L, Stavchansky S. Bioavailability of dextromethorphan (as dextrophan) from sustained release formulations in the presence of guaifenesin in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19(8): 541–545.
10. Birt DF, Widrechner MP, Lalone CA, et al. Echinacea in infection. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 488–492.
11. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000980.
12. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372: 1039–1048.
13. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–1350.

Článek přijat redakcí 17. 11. 2011
Článek přijat k publikaci 25. 1. 2012

MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
jiri.sliva@lf3.cuni.cz

