

Farmakoterapie kašle ve zkratce

Jan Juřica

Farmakologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně,

Biochemický ústav Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Článek tabelární formou rekapituluje typy kašle z pohledu symptomatologie a dále podává přehled léčiv produktivního i suchého kašle. Mukoaktivní léčiva lze klasifikovat na expektorancia, mukolytika, mukokinetika a mukoregulační látky dle vlivu na složení a množství produkováného sputa. Antitusika jsou členěna na centrálně a periferně působící. V článku jsou prezentovány klíčové farmakologické vlastnosti každé látky, resp. extraktů léčivých rostlin. V závěru článku jsou přehledně sumarizovány základní farmakoterapeutické přístupy v léčbě suchého a produktivního kašle. Kombinace antitusik a mukoaktivních látek postrádají logiku a nejsou doporučovány.

Klíčová slova: kašel, antitusika, mukoaktivní léčiva, farmakoterapie.

Pharmacotherapy of cough in a nutshell

The article presents in tabular form the types of cough in terms of their symptomatology and the thus recommended pharmacotherapeutic group. Mucoactive agents can be classified into expectorants, mucolytics, mucokinetics, and mucoregulating drugs according to the effect on the composition and amount of sputum produced. Antitussives are divided into centrally and peripherally acting ones. The article presents the crucial pharmacological properties of each substance and/or extracts of medicinal plants. In conclusion, the basic pharmacotherapeutic approaches in treating dry and productive cough are summarized and recommendations concerning the combinations of antitussives and mucoactive agents are provided.

Key words: cough, antitussives, mucoregulating drugs, pharmacotherapy.

ÚVOD

Kašel je reflexní obranný mechanismus, který je příznakem celé řady onemocnění, a to jak infekčních, tak i vrozených a zánětlivých. Vedle toho může být i nežádoucím účinkem celé řady léčiv. Kašel lze klasifikovat dle množství kritérií (délky trvání, intenzity, tvorby sekretu, etiopatogeneze, zvuku kašle atd.). Z pohledu terapie je patrně nejpřínosnější rozlišit kašel vlhký (též produktivní) s produkcí sputa, a dále suchý (též dráždivý) bez produkce sputa. V terapii suchého kašle se uplatňují antitusika, která by zejména u dětí měla být především bezpečná, v terapii produktivního kašle pak mukoaktivní léčiva, která různými mechanismy pomáhají odstraňovat hlen z dýchacích cest. Před zahájením terapie kašle by měla být rozpoznána jeho primární příčina a vyloučeny život ohrožující stavy jako např. aspirace cizího tělesa, pertuse, laryngitida, bronchiolitida, akutní exacerbace astmatu, pneumonie, plicní embolie a u dospělé populace také nádorové onemocnění, srdeční selhání, neurologické onemocnění. Dále by měly být odlišeny stavy vyžadující specifickou terapii nebo péči specialisty – laryngitida, bronchiální astma, pertuse, alergie, aspirační syndromy včetně gastroezofageálního refluxu (GERD), u dospělých chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), bronchiektazie, intersticiální plicní onemocnění, tumory. Na děti nelze extrapolovat veškerá terapeutická doporučení platná u dospělých. Platí to zejména pro děti předškolního věku, novorozence, kojence a batolata. U starších dětí se v terapii suchého kašle mohou použít antitusika, která by měla být především bezpečná, v terapii produktivního kašle pak mukoaktivní léčiva, která různými mechanismy pomáhají odstraňovat hlen z dýchacích cest.

Důkazy pro účinnost léků na suchý nebo vlhký kašel jsou ale u dětí velmi chabé, proto je vhodné vždy individuální posouzení ve spolupráci s lékařem. Mnohé mukoaktivní látky zvyšují sekreci hlenu (jak je uvedeno níže v tabulce). Většina předškoláků a mnohdy i starších dětí neumí vykašlávat, proto jsou tyto léky pro děti nevhodné. Prvotním opatřením proti kašli by vždy mělo být zajištění čistého vzduchu, nekuřácké prostředí bez škodlivých exhalací a alergenů.

KAŠEL

- Obranný reflexní mechanismus
- Průvodní jev některých onemocnění

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D., jurica@med.muni.cz

Farmakologický ústav LF MU a Biochemický ústav PíF MU

Kamenice 5, 625 00 Brno

Převzato z: Pediatr. praxi. 2016; 17(5): 306–311

Klasifikace dle symptomatologie**Suchý, dráždivý**

- bez produkce hlenu
- překrvená sliznice, otok
- může přecházet v produktivní
- obtěžuje, vysiluje
- provází počáteční stadia bronchitidy, astma, alergie
- může být projevem nežádoucích účinků konkomitantní léčby (př. ACEI)



Dif. dg. I., léčba dle příčiny
ANTITUSIKA

Chraptivý, štěkavý hrubý kašel

- obtěžuje, vysiluje
- zastřený hlas
- při virových infekcích i dušnost
- provází laryngitidy a laryngotracheitidy



Dospělí: ANTITUSIKA, krátkodobě
glukokortikoidy
Děti: léčba laryngitidy dle
doporučených postupů

Záchvatovitý

- také „ponámahový“
- obtěžuje, vysiluje
- často ztížený výdech
- známka průduškového astmatu
- častější v noci, po námaze, expozici alergenů



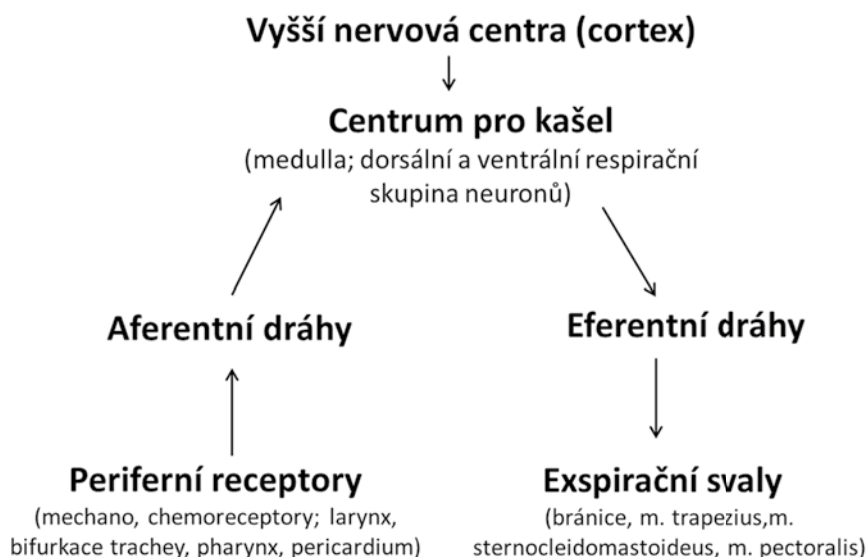
Dif. dg. pertuse (ATB), astma
(BRONCHODILATANCIA, PROTIZÁNĚTLIVÁ LÉČBA)
pacient v péči alergologa, pneumologa

Vlhký, produktivní

- produkce hlenu
- projev rinofaryngitidy, rinosinusitidy, pozdější fáze bronchitidy
- jiné příčiny: chronická bakteriální bronchitida u dětí, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), TBC, cystická fibróza
 - podpořit vykašlávání
 - upravit množství hlenu
 - zlepšit tzv. mukociliární clearance



Dif. dg., léčba příčiny
Ev. + MUKOAKTIVNÍ LÁTKY
„mukoregulační látky, mukolytika, expektorancia“

Obr. 1. Schéma reflexního oblouku kašle**MUKOAKTIVNÍ LÉČIVA**

U dětí pod 6 let věku by terapii v každém případě měl vést pediatr a rodiče by neměli sami podávat volně prodejně přípravky pro léčbu kašle a nachlazení (týká se zejména antihistaminik). Účinnost mukoaktivních léčiv i antitusik je dle některých studií u dětí pod 6 let sporná. Uvedená dávkování jsou převzatá z SPC přípravků obsahujících danou látku. Evropská, potažmo česká regulační autorita však nevydala ani při recentním přehodnocení bezpečnosti přípravků s obsahem bromhexinu a ambroxolu žádné další omezení týkajících se dětí mladších 6 let.

EXPEKTORANCIA	vagové / osmoticky zvyšují objem řídkého hlenu	<i>guaifenezin, salinická expektorancia, emetin</i>
MUKOLYTIKA	snižují viskozitu hlenu, zvyšují mukociliární clearance (nezvyšují ale vždy kašlací clearance a některé ji zhoršují – jde o souhrn viskozity a adherence hlenu)	<i>ambroxol, bromhexin, erdostein, N-acetylcystein</i>
MUKOKINETIKA	zlepšují pohyblivost hlenu a jeho odstraňování (mukociliární i kašlací clearance)	<i>ambroxol, bronchodilatancia, surfaktant, hederasaponiny</i>
MUKOREGULAČNÍ LÁTKY	normalizují složení i objem hlenu (mukociliární i kašlací clearance)	<i>karbocystein, erdostein (také glukokortikoidy nebo anticholinergika)</i>

AMBROXOL		
Účinky: ↑ produkci sekretu i mukociliární clearance ↓ uvolňování cytokinů z mononukleárů a PMN ↓ adhezi hlenu ke sliznici dýchacích cest ↑ průnik ATB do plicní tkáně dráždí žaludek	FK F = 70 % T_{max} 0,5–3 h $T_{1/2}$ 7–12 h	
KI: vředová choroba, hypersekrece hlenu, přecitlivělost na ambroxol	+ použití u dětí, synergie s ATB	
Děti: do 2 let 7,5 mg 2x denně, od 6 let 30–45 mg ve 2–3 dávkách	- hypersekrece	
<i>FK – farmakokinetika, F – biologická dostupnost, T_{max} – čas do dosažení maximální koncentrace v plazmě po jednorázovém podání, $T_{1/2}$ – eliminační poločas</i>		

ERDOSTEIN		
Účinky: štěpí S-S můstky a ↓ elasticitu a viskozitu hlenu scavenger reaktivních forem kyslíku ↓ prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8, TNF, LTB4 ↑ IgA v dýchacích cestách, ↓ uvolňování histaminu, ↓ adhezi G+ a G- bakterií, ↑ průnik ATB do sputa (amoxicilin), synergie s β_2 agonisty	FK dobrá biol. dostupnost $T_{1/2}$ 1,6 h	
KI: alergie na SH-látky, těžké jaterní nebo ledvinné poškození	+ nezvyšuje množství produkovaného hlenu synergie s ATB	
Děti: od 15 kg 87,5 mg 2x denně (pod 6 let se nedoporučuje), od 21 kg 175 mg 2x denně	- dráždí GIT, není registrován pro děti pod 15 kg	

KARBOCYSTEIN		
Účinky: štěpí S-S můstky a iontové interakce molekul bronchiálního sekretu, interference se syntézou mucinu, ↑ produkci řídkého podílu bronchiálního sekretu, zvyšuje transport chloridů přes epitel dýchacích cest, protizánětlivý účinek (↓ IL6, IL8), antioxidační účinek i snížení adheze bakterií	FK F = 10 % T_{max} = 2 h Vd = 105 L $T_{1/2}$ = 1,8 h	
KI: vředová choroba, ulcerace GIT, přecitlivělost, bolesti hlavy, bronchospasmus, alergie	+ mukoregulační účinek	
Děti: jen pro dospělé: 750 mg 3x denně	- jen pro dospělé, dráždění GIT	

SALINICKÁ EXPEKTORANCIA	
■ obsolentní magistraliter přípravky ■ zvyšují celkovou sekreci sputa, a tím snižují jeho viskozitu ■ KI, NH_4Cl, NH_4Br, NaI ■ minerální voda Vincentka – hydrogenuhličitan-chlorido-sodného typu, s obsahem fluoridů a kyseliny borité ■ Pozor! – acidobazická rovnováha (NH_4Cl), vysoké dávky jodidů – možná tyreosuprese	

ROSTLINNÉ EXTRAKTY	
EXTRAKTY LISTŮ BŘEČTANU POPÍNAVÉHO	
■ hlavní obsahové látky: triterpenické saponiny (hederakosidy), flavonoidy (rutosid, kempferol), třísloviny a seskviterpeny, fytosteroly a kumarinové glykosidy ■ použití u dětí nad 2 roky věku ■ nepoužívat s centrálními antitusiky, s opatrností u vředové choroby	

EXTRAKTY JITROCELE KOPINATÉHO	
■ hlavní obsahové látky: slizy (2–6,5 %), oligosacharidy, iridoidní glykosidy – hořčiny (2–3 %), flavonoidy (apigenin, luteolin) a jejich glykosidy ■ v přípravcích extrakty kombinovány s obsahovými látkami fenylku, mateřídoušky, prvosenky, lékořice, máty, proskurníku a dalších ■ účinek také někdy označován jako „antitusický“ ■ v ČR, SRN, Rakousku registrovány LP; EMA hodnotí tyto přípravky jako tradiční, postrádající dostatečnou evidenci účinku	

BROMHEXIN	
Účinky: ↑ aktivuje nespec. hydrolázy, rozkládá mukopolysacharidy bronch. sekretu zvyšuje produkci hlenu zlepšuje průnik některých antibiotik do sputa	FK F = 20–30 % PROLÉČIVO $T_{1/2}$ 7–31 h
KI: vředová choroba, hypersekrece hlenu, přecitlivělost na bromhexin	+ synergie s ATB
Děti: děti do 2 let výjimečně, od 2 let 3x denně 4 mg, 6–14 let 3x denně 8 mg	- hypersekrece, inhalační podání může vést k bronchokonstrikci

GUAIFENESIN	
Účinky: ↑ sekreci bronchiálních žláz, aktivace cholinergních receptorů, ↓ viskozity hlenu, ↑ objemu hlenu, anxiolytikum, myorelaxans, snižuje vigilitu	FK [1] T_{max} 0,5 h Vd 50–150 L $T_{1/2}$ 0,6–1 h
KI: poruchy hybnosti (myorelaxační účinek) nadprodukce sekretu (asthma bronchiale, emfyzém), v těhotenství není doporučen (v 1. trimestru ↑ četnost tříselné kýly u novorozenců)	+/- CNS útlum
Děti: 2–6 let 50 mg 6x denně, 6–12 let 100 mg 6x denně, nad 12 let 200 mg 6x denně	- hypersekrece

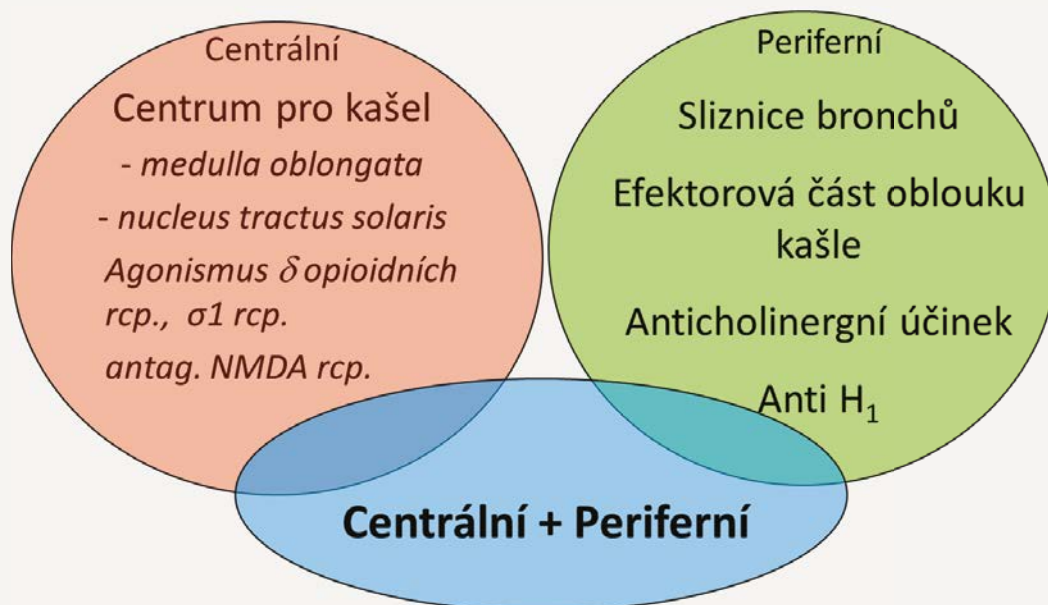
N-ACETYLCYSTEIN	
Účinky: štěpí S-S můstky mukopolysacharidů depolymerizuje řetězce DNA v hlenohnisu donor SH skupin $\Rightarrow$ ↑ glutathionu $\Rightarrow$ antidotum paracetamolu	FK F = 4–10 % C_{max} = 1–2 h vazba na proteiny 83 % $T_{1/2}$ = 2–5,5 h dospělí; 11 h novorozenci
KI: vředová choroba gastroduodena, přecitlivělost, status asthmaticus, při parenterálním (méně při inhalačním) podání vysoké riziko alergických reakcí	
Děti: pod 2 roky se nedoporučuje pro nedostatečnou evidenci o poměru bezpečnosti/rizika, 6 měs. – 2 roky 50 mg 2x denně, 2–5 let 100 mg 2–3x denně, 6–14 let 200 mg 3–4x denně, starší 15 let 400–600 mg v 1–3 dávkách	- dráždění GIT, hypersekrece; může snižovat účinnost aminoglykosidů, cefalosporinů, penicilinů a tetracyklinů (případné podání s 2h odstupem)

EXTRAKTY MATEŘIDOUŠKY OBECNÉ, TYMIÁNU OBECNÉHO

- hlavní obsahové látky: silice (až 2,5%, thymol a karvakrol, p-cymol, limonen, linalool), třísloviny, flavonoidy a triterpeny
- evidence jejich účinku je nízká, EMA považuje tyto přípravky za tradiční a jejich používání založené na empirii, nikoli na medicíně založené na důkazech
- vzácně se objevují reakce přecitlivělosti (dermatitida, urtikarie, bronchospasmus)

Oblíbenou slizovitou drogou je také sléz (lesní nebo maurský), popřípadě topolovka růžová. Žádná z uvedených však není lékopisnou drogou, ani nejsou obsaženy v registrovaných LP, nicméně droga (sušený květ slézu lesního) je v ČR dostupná.

Obr. 2. Antitusika



KODEIN	
Účinky: agonista μ receptorů (OPRM1), tlumí centrum pro kašel i dechové centrum, mechanismus není plně objasněn	FK $C_{max} = 2$ h CYP3A4, CYP2D6 (polymorfizmy, interakce!) $T_{1/2} = 2-3$ h
KI: děti do 12 let, útlum dechu, tlumivé látky (BZD, hypnotika, antiepileptika, antimuskarinika), hlenová hypersekrece	+ prověřená látka u dospělé populace
Děti: jen pro dospělé: 15–30 mg, 1–3x denně	- sporná účinnost a bezpečnost u dětí, EMA nedoporučuje používat (ani jako analgetikum) u dětí pod 15 let

DEXTROMETORFAN	
Účinky: v prodloužené míše, nucleus tractus solaris, zvyšuje práh pro kašel, agonista σ_1 rcp., antag. NMDA rcp.; někdy zneužíván pro psychotropní účinky, méně sedativní než kodein	FK $C_{max} = 2$ h CYP3A4, CYP2D6 (polymorfizmy, interakce!) $V_d = 7,3$ L $T_{1/2} = 1,2-3,9$ h
KI: děti do 2 let, útlum dech. centra, současné podání IMAO, SSRI, hlenová hypersekrece	
Děti: 2–6 let 3,75 mg až 6x denně, 6–12 let 7,5 mg 6x denně, dospělí 30 mg 3x denně	- sporná účinnost u dětí

BUTAMIRÁT	
Účinky: mechanismus není objasněn, anticholinergní a bronchospasmolytické účinky, jimiž přispívá ke zlepšení dechových funkcí (dle SPC)	FK Absorbce kompletní Vazba na proteiny plazmy 94 % $T_{1/2} = 6$ h
KI: děti do 2 měsíců věku, těhotné v 1. trimestru, hypersenzitivita	+ neprochází do mateřského mléka, lze použít u kojících
Děti: od 2 měsíců do 1 roku: 2,5 mg 4x denně, od 1 do 3 let: 3,75 mg 4x denně, 3–6 let: 7,5 mg 3x denně, 6–12 let 15 mg 3x denně, nad 12 let 22,5 mg 3x denně	- neobjasněn mechanismus účinku, anticholinergní působení, může tlumit

DROPROPIZIN	
Účinky: blokuje senzitivní percepční místa v laryngotracheální oblasti, antagonismus na H_1 , α_1 rcp., neovlivňuje beta, muskarinové rcp.	FK $F = 75\%$ Vazba na proteiny plazmy 11–14 % $T_{1/2} = 1-2$ h
KI: děti do 6 měsíců, těhotné, kojící, hlenová hypersekrece, hypersenzitivita	
Děti: 6–12 měsíců: 5 mg 3–4x denně, 1–3 roky 11 mg 3–4x denně, 3–13 let 22 mg 3–4x denně, starší 13 let 44 mg 3–4x denně	- přes periferní mechanismus účinku může tlumit

LEVODROPROPIZIN	
Účinky: blokuje percepci v tracheobronchiální oblasti, inh. uvolňování neuropeptidů z C-vláken, inh. bronchospasmus vyvolaný histaminem, serotoninem či bradykininem, antialergický účinek, antibronchospastický, nepotlačuje respirační funkce ani mukociliární clearance	FK $F = 75\%$ Vazba na proteiny plazmy 11–14 % $T_{1/2} = 1-2$ h
KI: děti do 2 let věku, těhotné, kojící, hlenová hypersekrece, hypersenzitivita	+ nejméně tlumivé antitusikum
Děti: 2–12 let 1 mg/kg 3x denně, resp. děti 10–20 kg: 18 mg 3x denně, 20–30 kg: 30 mg 3x denně	

Obecná doporučení**Suchý (dráždivý, neproduktivní) kašel:**

- najít a léčit příčinu
 - krátkodobě bezpečné (netlumící dechové centrum, nesedativní) a účinné antitusikum
 - především periferně účinkující, vyvarovat se použití opioidů a jejich derivátů u dětí
 - nepodávat antitusika u hlenové hypersekrece, nekombinovat s látkami zvyšujícími objem hlenové sekrece
 - H₁ antihistaminika – je-li příčinou alergie
 - β₂ sympatomimetika – je-li příčinou bronchospasmus
- } Pouze v odůvodněných případech! (alergie, astma)**

Vlhký (produktivní) kašel:

- adekvátní hydratace
 - mukomodulační látka s dobrým bezpečnostním profilem, tj. snižující nebo alespoň nezvyšující objem a viskozitu sputa, zlepšující mukociliární clearance (erdostein, acetylcystein)
 - H₁ antihistaminika
 - β₂ sympatomimetika
- } Pouze v odůvodněných případech! (alergie, astma)**

Zpracováno s použitím výukových materiálů společnosti Angelini Pharma, s.r.o., na jejichž tvorbě se autor podílel.

LITERATURA

1. Čáp P, Vondra V. Akutní a chronický kašel. Praha: Mladá fronta 2012.
2. Rubin B. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. Respiratory Care. 2007; 52(7): 859–865.
3. Dynamed. 2016 Feb 18 ed: EBSCO; 2016.
4. Lexicomp online. Available at: www.lexi.com [cit. 12–08–2016]
5. Thompson GA, Solomon G, Albrecht HH, Reitberg DP, Guenin E. Guaifenesin Pharmacokinetics Following Single-Dose Oral Administration in Children Aged 2 to 17 Years. J Clin Pharmacol. 2016; 56(7): 894–901.
6. Zanasí A, Lanata L, Fontana G, Saibene F, Dicpinigaitis P, de Blasio F. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2015; 10: 19.
7. Juřica J. Farmakologické možnosti v léčbě kašle. Vox pediatrica, Praha: Medix, 2014; 14(8): 19–23.
8. Procházková M, Doležal T. Erdosteinum. Remedia 2004; 14(4): 297–304.
9. AISLP-2016.3