

Farmakoterapie kašle ve zkratce

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Farmakologický ústav LF MU v Brně, Biochemický ústav PřF MU v Brně

Článek tabelární formou rekapituluje typy kašle z pohledu délky jeho trvání a 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 produkovaného 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. The combination of antitussives and mucoactive agents are not rational and cannot be recommended.

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 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. plicní embolie, srdeční selhání, mozková příhoda (popř. jiné neurologické nálezy), aspirace cizího tělesa (zejména u dětí), popř. nádorové onemocnění (karcinoid). Dále by měly být odlišeny stavy vyžadující specifickou terapii v péči specialisty (pertuse, laryngitida, alergie, astma bronchiale, CHOPN, bronchiektázie, intersticiální plicní onemocnění, gastroezofageální reflux). Na děti nelze extrapolovat veškerá terapeutická doporučení platná u dospělých.

KAŠEL

- Obranný reflexní mechanismus
- Průvodní jev některých onemocnění

KLASIFIKACE DLE DÉLKY TRVÁNÍ U DOSPĚLÝCH (1)

- | | |
|-------------|-----------|
| ■ Akutní | < 3 týdny |
| ■ Subakutní | 3–8 týdnů |
| ■ Chronický | > 8 týdnů |

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D., jurica@med.muni.cz
Farmakologický ústav LF MU a Biochemický ústav PřF MU
Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2016; 13(5): 268–274
Článek přijat redakcí: 1. 11. 2016
Článek přijat k publikaci: 14. 11. 2016

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 (např. ACEi)



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

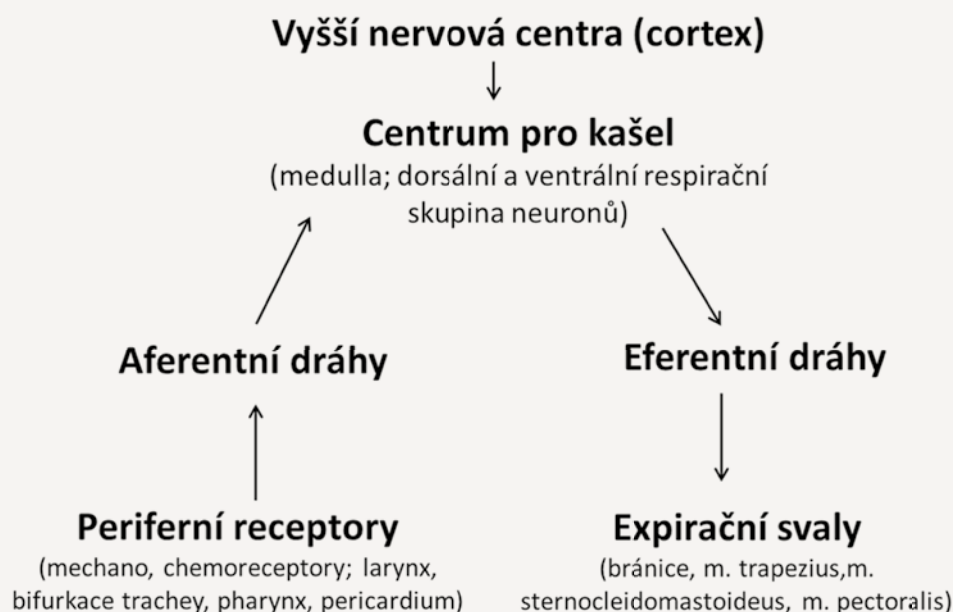
Vlhký, produktivní

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



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

Obr. 1. Schéma reflexního oblouku kašle



MUKOAKTIVNÍ LÉČIVA

Mukoaktivní látky se velmi liší svou schopností ovlivňovat nejen složení, ale i celkové množství hlenu a někdy i aktivitu řasinkového epitelu, a tak můžeme rozlišit:

EXPEKTORANCIA	vagově / osmoticky zvyšují objem řídkého hlenu	<i>guaifenesin, salinická expektorancia, emetin</i>
MUKOLYTIKA	sníží viskozitu hlenu, zvyšují mukociliární clearance (nezvyšují ale vždy kašlací clearance a některé ji zhoršují – jde o souhrn viskozity a adherence hlenu)	<i>ambroxol, bromhexin, erdosteín, 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, erdosteín (také glukokortikoidy nebo anticholinergika)</i>

Uvedená dávkování jsou převzata z SPC přípravků obsahujících danou látku.

Použité zkratky: FK – farmakokinetika; KI – kontraindikace; F – biologická dostupnost; T_{max} – čas do dosažení maximální koncentrace v plazmě po jednorázovém podání; $T_{1/2}$ – eliminační poločas; ATB – antibiotika; GIT – gastrointestinální trakt; Vd – distribuční objem; EMA – European Medicines Agency, Evropská léková agentura; + pozitivní vlastnosti; - negativní vlastnosti

AMBROXOL	
Účinky: ↑ produkci sekretu i mukociliární clearance ↓ uvolňování cytokinů z mononukleárů a PMN ↓ adhezi hlenu ke sliznici dýchacích cest ↑ průnik ATB do plicní tkáně ↑ tvorbu surfaktantu má mírný lokálně anestetický účinek 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
Dávkování: dospělí 3x denně 30 mg, děti do 2 let 7,5 mg 2x denně, 6–14 let 30–45 mg ve 2–3 dávkách	- hypersekrece

BROMHEXIN	
Účinky: aktivuje nespec. hydrolázy, rozkládá mukopolysacharidy bronch. sekretu ↑ produkci hlenu zlepšuje průnik některých antibiotik do sputa <i>pozn.: jeho hlavním aktivně působícím metabolitem je ambroxol</i>	FK F = 20–30 % PROLÉČIVO $T_{1/2}$ 7–31 h
KI: vředová choroba, hypersekrece hlenu, přecitlivělost na bromhexin	+ synergie s ATB
Dávkování: dospělí 8–16 mg 3x denně, 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

ERDOSTEIN	
Účinky: štěpí S-S můstky a ↓ elasticitu a viskozitu hlenu scavenger reaktivních forem kyslíku ↓ prozánětlivé cytokiny 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
Dávkování: dospělí 300 mg 2–3x denně, děti nad 15 kg 87,5 mg 2x denně (pod 6 let se nedoporučuje), 21–30 kg 175 mg 2x denně, děti nad 30 kg 225 mg 2x denně	- dráždí GIT, není registrován pro děti pod 15 kg

GUAIFENESIN	
Účinky: ↑ sekreci bronchiálních žláz, aktivace cholinergních receptorů, ↓ viskozitu hlenu, ↑ objem hlenu, anxiolytikum, centrální 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 (astma bronchiale, emfyzém), v těhotenství není doporučen (v 1. trimestru ↑ četnost tříselné kýly u novorozenců)	+/- CNS útlum
Dávkování: dospělí a děti nad 12 let 200 mg 3–6x denně, děti 2–6 let 50 mg 6x denně, 6–12 let 100 mg 6x denně	- hypersekrece

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 (↓ IL-6, IL-8), 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
Dávkování: jen pro dospělé: 750 mg 3x denně	- jen pro dospělé, dráždění GIT

N-ACETYLCYSTEIN	
Účinky: štěpí S-S můstky mukopolysacharidů depolymerizuje řetězce DNA v hlenohnisu donor SH skupin (antioxidační úč.) ⇒ ↑ glutathionu ⇒ antidotum paracetamolu, intoxikace halogenovanými uhlovodíky a některými druhy hub (zejm. r. Amanita) v řádově násobně vyšších dávkách než při indikaci kašle	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 astmaticsus, při parenterálním (méně při inhalačním) podání vysoké riziko alergických reakcí	+
Dávkování: dospělí a děti starší 15 let 400–600 mg v 1–3 dávkách, děti: 6 měs. – 2 roky 50 mg 2x denně, 2–5 let 100 mg 2–3x denně, 6–14 let 200 mg 3–4x denně, pod 2 roky se nedoporučuje pro nedostatečnou evidenci o poměru bezpečnosti/rizika	- dráždění GIT, hypersekrece; může snižovat účinnost aminoglykosidů, cefalosporinů, penicilinů a tetracyklinů (případné podání s 2h odstupem)

SALINICKÁ EXPEKTORANCIA	
■ obsoletní 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

Rostlinné extrakty jsou oblíbeným doplňkem nemocí z nachlazení, nicméně většina přípravků z léčivých rostlin postrádá dostatečnou evidenci a je užívána na základě dlouhodobé empirie. Státní autority (EMA, SÚKL) považuje tyto přípravky za „tradiční“ a jejich používání založené na empirii, nikoli na medicíně založené na důkazech.

EXTRAKTY LISTŮ BŘEČTANU POPINAVÉHO

- Hlavní obsahové látky: triterpenické saponiny (hederakosidy), flavonoidy (rutosid, kaempferol), třísloviny a seskviterpeny, fytosteroly a kumarinové glykosidy.
- 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.

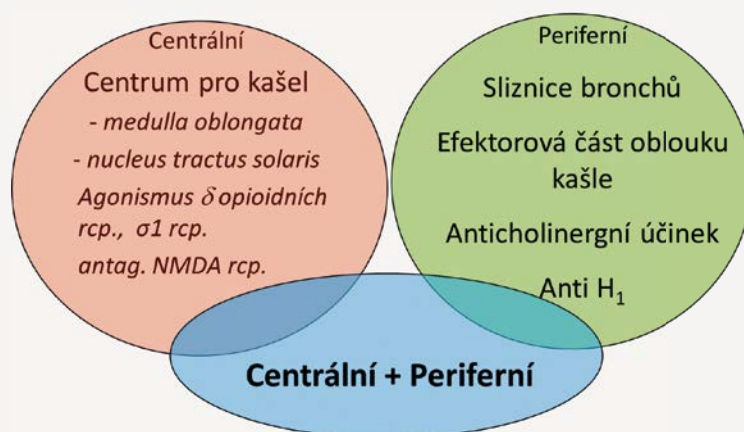
EXTRAKTY MATEŘIDOUŠKY OBEČNÉ, TYMIÁNU OBEČNÉHO

- Hlavní obsahové látky: silice (až 2,5 %, thymol a karvakrol, p-cymol, limonen, linalool), třísloviny, flavonoidy a triterpeny.
- Vzácně se objevují reakce přecitlivělosti (dermatitida, urtikárie, bronchospasmus).

Oblíbenou slizovitou drogou je také sléz (lesní nebo maurský), popřípadě topolovka růžová. Mezi další oblíbené léčivé rostliny patří také květ podbělu lékařského (s obsahem flavonoidů, hořčin, slizů, ale i nežádoucích pyrolizidinových alkaloidů), popř. květ bezu černého (obsahující především flavonoidní glykosidy). Žádná z uvedených léčivých rostlin však není lékopisnou drogou, ani nejsou obsaženy v registrovaných LP, nicméně droga (sušený květ slézu lesního) je v ČR dostupná.

ANTITUSIKA

Obr. 2. Antitusika



KODEIN	
Účinky: agonista μ receptorů (MOR1), 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
Dávkování: dospělí: 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 $T_{max} = 2$ 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, současně podání IMAO, SSRI, hlenová hypersekrece	+ použitelný v 1. a 2. trimestru gravidity
Dávkování: dospělí 30 mg 3x denně, děti 2–6 let 3,75 mg až 6x denně, 6–12 let 7,5 mg 6x denně	- sporná účinnost u dětí

BUTAMIRÁT	
Účinky: mechanismus není objasněn, anticholinergní a bronchospazmolytické účinky, jimiž přispívá ke zlepšení dechových funkcí (dle SPC)	FK Absorpce 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
Dávkování: dospělí a děti nad 12 let 22,5 mg 3x denně, děti od 2 měsíců do 1 roku: 2,5 mg 3–4x denně, od 1 do 3 let: 3,75 mg 3–4x denně, 3–6 let: 7,5 mg 3x denně, 6–12 let: 15 mg 3x denně	- neobjasněn mechanismus účinku, anticholinergní působení, může tlumit

DROPROPIZIN	
Účinky: blokuje senzitivní percepční místa v laryngotracheální oblasti, antagonizmus 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	
Dávkování: dospělí a děti starší 13 let 44 mg 3–4x denně, 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 pod 6 let se u dětí nedoporučuje	- přes periferní mechanismus účinku může tlumit

LEVODROPROPIZIN	
Účinky: blokuje perцепci 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
Dávkování: dospělí 60 mg 3x denně, 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	

OBEČNÁ DOPORUČENÍ

Suchý (dráždivý, neproduktivní) kašel:

- najít a léčit příčinu
- krátkodobě bezpečné (netlumí 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 (guaifenesin, ambroxol, bromhexin, N-acetylcystein)
- pokud se již kombinují antitusika a mukoaktivní látky, mukoaktivní látky nezvyšující celkovou produkci hlenu (např. erdostein) by se měly podávat během dne a na noc pak nekodeinové antitusikum netlumící ciliární funkce (např. butamirát, levodropropizin)
- H₁ antihistaminika – je-li příčinou alergie
- β₂ sympatomimetika – je-li příčinou bronchospasmus

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!**

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

Tento článek vznikl s podporou projektu MUNI/A/1284/2015 podpořeného z prostředků účelové podpory na specifický vysokoškolský výzkum, kterou poskytlo MŠMT v roce 2016.

LITERATURA

1. Čáp P, Vondra V. Akutní a chronický kašel, Mladá fronta 2012: 159.
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]. [cit. 2016-08-12]. Dostupný z: <http://online.lexi.com/action/home>.
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. Zanas 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 pediatricae, Praha: Medix 2014; 14(8): 19–23.
8. Procházková M, Doležal T. Erdosteinum. Remedia 2004; 14(4): 297–304.
9. AISLP-2016.3
10. Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. Eur Respir Rev 2010; 19: 116, 127–133.
11. Aliyali M, Poorhasan Amiri A, Sharifpoor A, Zalli F. Effects of N-acetylcysteine on asthma exacerbation. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2010; 9(2): 103–109.