

Současné možnosti v samoléčbě kašle

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.

Ústav humánní farmakologie a toxikologie
FaF VFU Brno



Projekt IVA 2019FaF/3140/79



Kašel

- Kašel je jedním z neúčinnějších fyziologických mechanismů sloužící k očištění dýchacích cest.
- Patří mezi základní obranné reflexy chránící dýchací cesty před poškozením způsobeným vdechnutím cizího tělesa, před toxickými a dráždivými látkami a napomáhá mukociliárnímu transportu udržovat dýchací cesty volné.
- Kašel je příznakem celé řady onemocnění, jejichž etiologie se různí, nesmíme ale zapomínat, že se může manifestovat i jako nežádoucí účinek řady léčiv.

Kašel

- Kašel lze klasifikovat dle množství kritérií :
 - délky trvání,
 - intenzity,
 - tvorby sekretu,
 - etiopatogeneze,
 - zvuku kašle atd.
-
- Kašel je pro pacienta obtěžujícím symptomem. Jedná se o nespecifický a velmi variabilní příznak, který bývá často podceňován, ale občas i přeceňován, a bývá obtížné určit hranici, kdy přestane plnit svou fyziologickou funkci a stane se patologickým.

Kašel jako symptom nemocí z nachlazení

Akutní kašel bývá nejčastěji součástí nově se manifestujícího respiračního infektu.

Etiologicky se nejčastěji jedná o virové infekce, popřípadě infekce způsobené bakteriálními původci respiračních onemocnění.

Kašel jako symptom nemocí z nachlazení, může procházet fází suchého kašle, která za 2-3 dny střídá fázi produktivního kašle.

Suchý dráždivý neproduktivní kašel vzniká drážděním tusigenních zón. Značně obtěžuje, nebezpečný je hlavně u kojenců a malých dětí.

Kašel jako symptom nemocí z nachlazení

- Z pohledu terapie je patrně nejpřínosnější rozlišit kašel vlhký (též produktivní) s produkcí sputa, a dále suchý (též dráždivý) bez produkce sputa.

Kašel – suchý dráždivý

Suchý dráždivý kašel, který značně obtěžuje, můžeme ovlivnit centrálními, nebo periferními antitusiky.

Kodeinová antitusika působí centrálně v prodloužené míše, kde tlumí centrum pro kašel.

Zástupci centrálně působících antitusik kodein a dextrometorfan vykazují i mírné analgetické vlastnosti, ovlivňují vigilitu a dechové centrum.

Antitusická aktivita je často na úkor jejich nežádoucích účinků u dospělých a závažných nežádoucích účinků u dětí zahrnující útlum dechového centra, ospalost, závislost aj.

Jsou nevhodné u astmatiků a pacientů s dalšími dechovými obtížemi.

Kašel – suchý dráždivý

- ***Dextrometorfan***
- Působí na centrum pro kašel v mozkovém kmeni, antitusická účinnost je podobná jako u kodeinu, analgetická účinnost je velmi slabá.
- Má minimální sedativní účinek, nezpůsobuje zácpu.
- Je to léčivo vykazující riziko závislosti a zneužití.
- Účinek dextrometorfanu nastupuje do půl hodiny a přetrvává 6 hodin.
- Interakční potenciál je značný, dextrometorfan vykazuje farmakokinetické i farmakodynamické lékové interakce.
- Je metabolizován přes CYP2D6, při kombinaci s inhibitory tohoto izoenzymu se mohou jeho plazmatické hladiny mnohonásobně zvýšit.
- Kombinace látek se serotonergním působením může vyústit až k serotoninovému syndromu.

Kašel – suchý dráždivý

Dextrometorfan

- Pro samoléčení u dětí je nevhodný, ve zvláštních případech na doporučení lékaře ho můžeme použít od 6 let.
- Podávání dextrometorfanu těhotným není doporučováno, jeho aplikace na konci těhotenství může vyvolat dechový útlum a syndrom z odnětí u novorozenců.
- Jeho podávání není doporučováno kojícím.

Kašel – suchý dráždivý

Dextrometorfan – riziko zneužití

Úroveň	Dávka dextrometorfanu	Pocity po požití
1.	cca 150 mg	Spokojenost, eufórie, změna vnímání okolí, pocit nadměrné fyzické energie.
2.	cca 450 mg	Částečné oddělení od reality, všechno se zdá být jako krásný sen, pocit radosti, pocit příjemného tepla, nové myšlenky a asociace.
3.	cca 700 mg	Silná disociace, oddělení od reality, halucinace, pozice pozorovatele jako by z jiného světa.
4.	cca 1250 mg	Ztráta kontaktu s realitou, pocit přežití vlastní smrti, opuštění těla – astrální putování.

Kašel – suchý dráždivý

Dextrometorfan – riziko zneužití

Dávka	Účinek - intoxikace
4mg/kg hmotnosti	nauzea, únava, ztížené dýchání.
10 mg/kg hmotnosti	hyperaktivita, eufórie, insomnie, halucinace, disociační porucha vědomí, porucha vidění, nystagmus, mydriáza, horečka, tachykardie, hypertenze, svalové spazmy, křeče až kóma.

Kašel- suchý dráždivý

Mezi nekodeinová antitusika patří :

butamirát s předpokládaným centrálním účinkem a

dropropizin a **levodropropizin** s periferním účinkem.

Kašel – suchý dráždivý

- **Butamirát**
- centrální působení butamirátu je výrazně slabší, než u opioidních antitusik, dále má nespecifický anticholinergní a bronchospasmolytický účinek, který zlepšuje respirační funkce.
- Působí lokálně anestetickým účinkem, ovlivňuje nervová vlákna vedoucí aferentně dráždivé podněty z dýchacích cest.
- Jeho výhodou je, že netlumí dechové centrum, nevyvolává závislost, má dobrou toleranci a velkou terapeutickou šíři.
- Účinek nastupuje do půl hodiny, přetrvává 6 hodin, užívá se před jídlem.
- V těhotenství je kontraindikován v I. trimestru, v dalším průběhu těhotenství a laktaci jej můžeme použít jen v případech, kdy je medikamentózní léčba nezbytná.
- Vhodnost použití u malých dětí do 2 let vždy musí doporučit lékař.

Kašel – suchý dráždivý

- ***Dropropizin***
- Jeho účinek je převážně periferní, blokuje senzitivní percepční místa laryngotracheální oblasti, tím je snížena dráždivost aferentní části reflexního oblouku kašle.
- Vykazuje i slabý antihistaminový účinek.
- Má dobrou toleranci, nevyvolává závislost, netlumí dechové centrum,
- Není vhodné ho kombinovat s centrálně působícími léky a expektorancii.
- Jeho podání v těhotenství a laktaci je kontraindikováno.

Kašel- suchý dráždivý

Levodropropizin je periferně působící antitusikum, indikováno pro krátkodobou symptomatickou léčbu kašle u dospělých a dětí od 2 let.

Levodropropizin je levotočivý izomer racemického dropropizinu, antitusické účinky vycházejí z periferního působení na tracheobronchiální úrovni prostřednictvím inhibice na úrovni C-vláken.

Periferní antitusický účinek je patrně důsledkem jeho schopnosti modulovat hladiny neuropeptidu v dýchacím traktu, v *in vitro* experimentu ovlivnil uvolňování neuropeptidů z C-vláken.

Levodropropizin vykazuje afinitu k H1 histaminovým a alfa adrenergním receptorům, neváže se na betaadrenergní, muskarinové ani opioidní receptory.

Antitusické účinky jsou doprovázeny antialergickým a bronchospasmolytickým působením.

Kašel- suchý dráždivý

Levodropropizin

- Je velmi dobře tolerován, nežádoucí účinky se vyskytují velmi vzácně (incidence $<1/10000$).
- Lékové interakce nejsou známy, levodropropizin nevykazuje lékové interakce s dalšími léčivy běžně používanými k léčbě bronchopulmonálních onemocnění. Není doporučováno jeho současné používání s benzodiazepiny. Jeho podání v těhotenství a laktaci je kontraindikováno.
- Levodropropizin je pro samoléčení dostupný ve formě sirupu a kapek.

Kašel- suchý dráždivý

Levodropropizin

- Metaanalýza klinických studií s levodropropizinem sledující účinnost levodropropizinu u dětské a dospělé populace v porovnání s ostatními antitusiky naznačuje, že účinnost levodropropizinu je srovnatelná nebo i mírně lepší než u ostatních antitusik jak kodeinového tak i nekodeinového typu.
- Levodropropizin je účinné antitusikum u dětí a dospělých se statisticky potvrzenými lepšími celkovými výsledky účinnosti oproti centrálním antitusikům, pokud jde o snížení intenzity a frekvence kašle a noční probuzení. Tento výsledek dále dokládá příznivější poměr risk/benefit levodropropizinu při léčbě kašle než u jiných antitusik.
- Účinnost levodropropizinu v léčbě kašle u dětí a dospělých je vyšší než účinnost centrálně působících antitusik se signifikantně nižším výskytem nežádoucích účinků.
- Dle doporučení odborných společností a regulačních orgánů v oblasti léčiv je vhodné se u dětí zcela vyvarovat používání centrálně působících antitusik.

Kašel- produktivní

Léčba produktivního kašle zahrnuje mukoaktivní látky, které dále dělíme na

mukoregulační (karbocystein, bromhexin, erdostein),

mukolytika (ambroxol, bromhexin, erdostein, acetylcystein),

mukokinetika (ambroxol)

expektorancia (guaifenezin).

Tyto látky usnadňují expektoraci a zlepšují evakuaci sekretu z dýchacích cest.

Kašel- produktivní

Acetylcystein – rozvolňuje vazký hlen štěpením disulfidických vazeb řetězců mukopolysacharidů hlenu a depolymerizuje řetězce DNA v hlenohnisu, dochází k výraznému snížení jeho viskozity.

Acetylcystein je prekurzorem glutathionu, který se v organismu uplatňuje v oxidačně-redukčních pochodech a inaktivuje volné kyslíkové radikály.

Zvýšený příjem tekutin podporuje mukolytický účinek.

Jeho použití u dětí mladších 2 let je možné na doporučení lékaře.

Pro nedostatek zkušeností je jeho použití v graviditě a laktaci doporučeno jen po zvážení rizika a benefitu.

Podávání společně s antibiotiky vyžaduje 2 hodinový rozestup.

Kašel- produktivní

Carbocystein : štěpí disulfidické můstky hlenu a narušuje iontové interakce, mění strukturu hlenu, tím snižuje jeho viskozitu a objem.

Ovlivňuje bronchiální sekreci a pomáhá odkašlávat.

Uvolnění a vykašlávání hlenu je podporováno dostatečným příjmem tekutin.

Pro nedostatek zkušeností není doporučován v graviditě a laktaci, opatrnosti je třeba u pacientů s gastroduodenálním vředem.

V současné době je u nás registrován přípravek s obsahem carbocysteinu, který je dle SPC určen pouze pro dospělé pacienty.

Kašel- produktivní

Erdosteín jako mukomodulační látka působí prostřednictvím svých metabolitů, zvyšuje fluiditu hlenu, usnadňuje expektoraci, má i antioxidační a antimikrobiální vlastnosti.

Erdosteín je obecně velmi dobře snášen, nežádoucí účinky jsou minimální, ojediněle byly popsány GIT intolerance.

Pro nedostatek informací se nedoporučuje jeho podávání v graviditě a laktaci.

Lékové interakce nebyly popsány.

Kašel- produktivní

Erdostein má širokou škálu zajímavých farmakologických vlastností, významných pro léčbu onemocnění dýchacích cest.

Erdostein je syntetický derivát aminokyseliny methioninu.

Je rychle absorbován a metabolizován v játrech na 3 aktivní metabolity.

Metabolity této látky mají ve své struktuře obsaženy dvě vázané sulfhydrylové skupiny, které jsou při jaterní biotransformaci uvolněny a napadají disulfidické můstky vazající vzájemně glykoproteinová vlákna bronchiálního sekretu, a tím způsobují snížení elasticity a viskozity hlenu.

Dochází tak k zefektivnění mukociliárního transportu, zvýšená fluidita hlenu usnadňuje jeho expektoraci z horních a dolních cest dýchacích.

Kašel- produktivní

Erdosteín

Antibakteriální účinek erdosteínu vychází ze schopnosti omezovat bakteriální kolonizaci a tím snižovat riziko superinfekce. Mikrobiální kolonizaci dýchacích cest umožňují fimbrie - bílkovinná vlákna nacházející se na povrchu bakteriálních buněk. Fimbrie zajišťují adhezi bakterií ke sliznicím dýchacího traktu.

Kašel- produktivní

Erdostein

Při zánětlivé reakci organismu dochází k produkci reaktivních forem kyslíku, oxidativní stres je spojován s přímým poškozením plicních struktur.

Erdostein snižuje tvorbu kyslíkových radikálů, zvyšuje koncentraci glutathionu, má tak protektivní vliv na dýchací cesty, předchází poškození respiračního traktu smogem a kouřem.

Erdostein vykazuje i lokální antiflogistický efekt snížením tvorby některých prozánětlivých cytokinů a eikosanoidů, zvyšuje koncentraci IgA, tlumí chemotaxi a aktivaci polymorfonukleárů.

Komplex těchto vlastností dále předurčuje erdostein jako pomocné léčivo u pacientů s CHOPN, které je schopno redukovat četnost a délku exacerbací.

Kašel- produktivní

- **Bromhexin** je mukolytikum a sekretomotorikum.
- Mechanismem účinku je aktivace nespecifických hydroláz, rozklad mukopolysacharidů bronchiálního sekretu, snížení viskozity sputa a podpora ciliárních funkcí.
- Bromhexin je proléčivo, ve své neaktivní formě je podáno pacientovi a následkem biotransformace se z něj stává účinná látka – ambroxol.
- Bromhexin se podává po jídle s dostatečným množstvím tekutin, které usnadňují expektoraci.
- Použití v prvním trimestru gravidity a v laktaci je kontraindikováno, v další fázi těhotenství se smí používat jen při zvážení přínosů a rizika.
- Opatrnosti je třeba u pacientů s gastroduodenálním vředem.

Kašel- produktivní

- **Ambroxol** – je hlavním metabolitem bromhexinu s mukolytickým a mukoregulačním účinkem, má protektivní účinek na sliznicích dýchacích cest i v systému alveolárních makrofágů; podílí se na snižování bronchiální hyperreakivity.
- Použití ambroxolu v prvním trimestru gravidity a v laktaci není doporučováno, v další fázi těhotenství se smí používat jen při zvážení přínosů a rizika.

Kašel- produktivní

Guaifenesin je relativně dobře tolerované expektorans s mírným tlumivým, myorelaxačním a anxiolytickým účinkem.

Mechanismus expektoračního účinku je založen na zrychlené eliminaci kyselých glykoproteinů, jejich inkorporace do struktury hlenu; tím dochází ke snížení viskozity hlenu a zvyšuje se účinek mukociliárního mechanismu, podporuje činnost řasinkového epitelu a usnadňuje odplavení hlenu.

- opatrnosti je třeba v graviditě a laktaci pro nedostatek informací se nedoporučuje jeho podávání.
- Guaifenesin se nesmí kombinovat s centrálně působícími tlumivými léčivými a myorelaxanciemi.

Z nežádoucích účinků se mohou manifestovat ospalost, bolesti hlavy, lehká svalová slabost a únava,

nedoporučuje se používat u řidičů pro nepříznivé ovlivnění schopnosti řídit motorová vozidla.

Kašel jako symptom nemocí z nachlazení - závěr

V současné době máme širokou paletu volně prodejných léčiv pro samoléčbu kašle. Při výběru léčiv pro terapii běžného kašle vyskytujícího se u nezávažných respiračních infekcí, vycházíme z povahy kašle, přípravek vybíráme dle typu pacienta s minimalizací rizika a maximalizací účinku.

Lékárna v případě pacientů s onemocněním dýchacích cest má plnit funkci pracoviště, které na jedné straně poradí se samoléčbou při nezávažných projevech onemocnění, a na druhé straně rozezná závažné onemocnění dýchacích cest, které je nutné léčit pod lékařským dohledem.

Literatura :

- Fojtů H. Nejčastější příčiny kašle a jejich léčba, *Ambulantná terapie*, 2009, roč. 7 (1): 10 – 12
- Švarc M. Některé aspekty diagnostiky a terapie kašle zejména v těhotenství a u dětí *Med. praxi* 2017; 14(1): 16–20
- Fojtů H. Kašel – diferenciální diagnostika a terapie, *Remedia* 2013,23 (3): 180-185
- Juřica J. Moderní terapie kašle, *Prakt. lékáren.* 2013; 9(6): 219–224. 17
- Juřica J. Farmakoterapie kašle ve zkratce, *Prakt. Lékáren.* 2017; 13(1): 306-311
- Kotolová H. Symptomatická léčba chřipky a nachlazení, *Prakt. Lékáren.* 2017; 13(1): 22-29
- Dicipinigaitis, P. V., Morice, A. H., Birring, S. S., McGarvey, L., Smith, J. A., Canning, B. J., Page, C. P. Antitussive Drugs—Past, Present, and Future. *Pharmacological Reviews*, (2014). 66(2), 468.
- Zanasi A, Lanata L, Fontana G, Saibene F, Dicipinigaitis P, De Blasio F. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2015;10(1):19.
- MV-AISLP pro Windows, verze 2.2019
- Databáze – Lexicomp Online
- Procházková M, Doležal T. Erdosteinum, *Remedia* 2004,14(4):297-304
- Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, Gianelle V. Effects of Erdosteine and Its Metabolites on Bacterial Adhesiveness, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 49 (I), Nr, 4 (1999)
- Braga P.C. et al.: Bacterial adhesiveness: Effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy* 2001;47:208-214.
- Balli F. et al.: Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001;1:16-22.
- Dal Sasso M. et al.: The combination of the SH metabolite of erdosteine and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Journal of Drugs Experimental Research* 2002;28:75-82.
- Miyake K, Kaise T, Hosoe H, et al. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res* 1999;48: 205–9.
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700711

Děkuji za pozornost

