

Některé aspekty diagnostiky a terapie kašle zejména v těhotenství a u dětí

MUDr. Michal Švarc

Plicní klinika, FN Hradec Králové

Kašel je symptomem mnoha nemocí. S ohledem na délku trvání dělíme kašel na akutní, subakutní a chronický. Diferenciální diagnostika kašle je poměrně široká. Terapie pak spočívá buď v kauzální léčbě dle základního onemocnění, nebo se jedná o symptomatickou terapii antitusiky, mukolytiky nebo expektorancií. Ve speciálních skupinách pacientů jakými jsou těhotné ženy a děti je pak nutno respektovat množství omezení stran použité terapie. Z antibiotik jsou vhodné betalaktamy, některé makrolidy a clindamycin. Většina antiastmatik je vhodná k použití v graviditě a vysazování terapie je spojeno s rizikem exacerbace. Ze symptomatických léků jsou to zejména dextrometorfan, butamirát na suchý kašel a ambroxol a N-acetylcystein s erdoisteinem na produktivní kašel.

Klíčová slova: kašel, těhotenství, děti, astma, antitusika, mukolytika, expektorans, N-acetylcystein.

Some aspects of diagnostics and treatment of cough especially in pregnancy and children

Cough is a common symptom of many diseases. Cough could be according to its duration acute, subacute or chronic. Differential diagnostics may vary. The therapy is either specific according to the underlying disease or symptomatic including anti tussive, mucolytic or expectorant drugs. The therapy of pregnant patients or children must be guided according to the restrictions and limitations of drugs intended for treatment of those two special groups. Eligible antibiotics for pregnant patients are penicilin derived, selected macrolides and clindamycin. Most of the asthma controlling drugs are approved for treatment of asthma in pregnancy. An unadvised therapy termination is linked to higher risk of exacerbation of asthma. Symptomatic treatment lies with the use of antitussive drugs such as dextromethorfan or butamirate for treatment of non productive cough. Productive cough can be treated with ambroxol, erdoistein and N-acetylcysteine.

Key words: cough, pregnancy, children, asthma, antitussive drugs, mucolytic drugs, expectorant drugs, N-acetylcysteine.

Kašel je jedním z nejúčinnějších fyziologických mechanismů sloužící k očistě dýchacích cest. Je ale zároveň jedním z nejčastějších symptomů, který přivádí do ordinace lékaře rodiče s dětmi i dospělé pacienty. Dle britských zdrojů je ekonomická újma v Británii jen z důvodu kašle okolo 979 milionů liber, z čehož 875 milionů liber připadá na pokles produktivity a 104 milionů liber na samotné zdravotní výdaje. Kašel je obvykle pouze symptomem mnoha různých nemocí, jejichž etiologie je velmi různorodá. Dle délky trvání dělíme kašel na **akutní**, **subakutní** a **chronický**. U akutních forem (do 3 týdnů) se nejčastěji jedná o infekční onemocnění, ale trvá-

li kašel déle než 8 týdnů, či jedná-li se o kašel trvající více než tři týdny ve dvou po sobě jdoucích letech, mluvíme o kašli chronickém. Někdy se používá i pojem subakutní kašel, který je v tomto případě definován jako událost trvající 3 až 8 týdnů. Podle přítomnosti expektorace pak dělíme kašel na **produktivní** nebo **neproduktivní**.

Akutní kašel u dospělých i u dětí je nejčastěji infekčního původu, a to při akutní infekci horních či dolních dýchacích cest. Bývá produktivní, zejména při bakteriálních infekcích, ale může se vyskytnout i suchý kašel u virových, případně chlamydiových infekcí. Zvláštní kapitolou je tzv. štekavý kašel při pertussi, která se zejména

v posledních letech opět začíná objevovat u dětí i u dospělých, u kterých dochází k vymizení odolnosti získané předchozí imunizací. U bakteriálních infekcí, které jsou většinou provázeny tvorbou hnisavého (žlutého nebo zeleného) sputa jsou lékem volby antibiotika (ATB). Pro těhotné jsou přípustné ATB penicilinové, resp. betalaktamové řady (zejm. penicilin, amoxicilin, ampicilin, ale lze použít i chráněné aminopeniciliny a cefuroxim). Dále lze použít spiramycin (Rovamycine) a azitromycin a dalacin (vše kategorie B dle FDA). U dětí jsou rovněž lékem volby betalaktamy a makrolidy. Pro těhotné ani děti nejsou vhodné chinolony, aminoglykosidy

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Švarc, michal.svarc@fnhk.cz

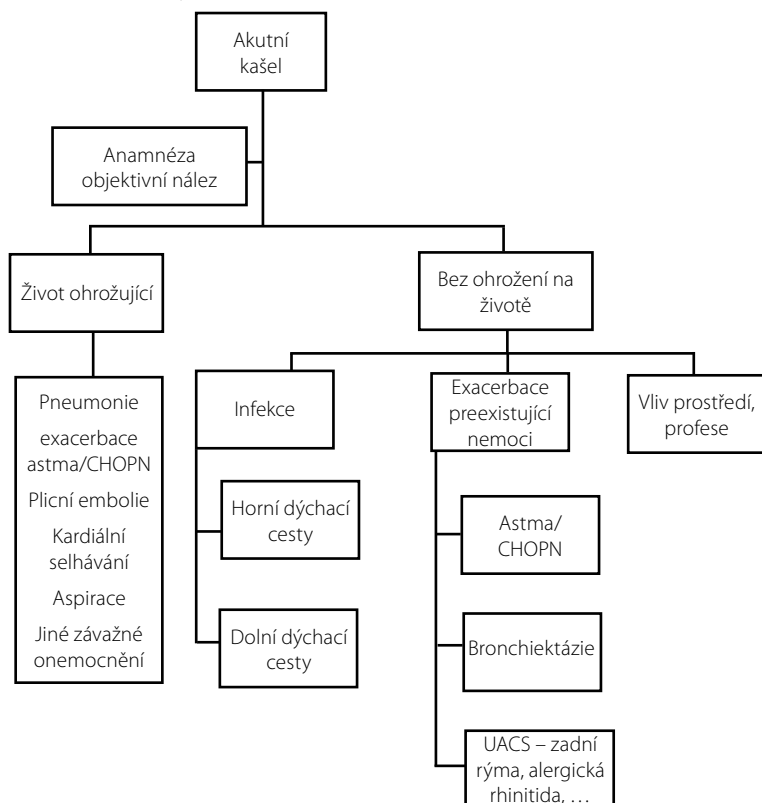
Plicní klinika, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(1): 16–20

Článek přijat redakcí: 12. 10. 2016

Článek přijat k publikaci: 6. 2. 2017

Obr. 1. Schéma diagnostiky akutního kašle (volně podle (7))



a doxycyklin. Virové respirační infekce kromě pandemické chřipky H1N1 obvykle jinou než symptomatickou terapii u gravidních ani u dětí nevyžadují. Léčba pertusse se opírá o makrolidy v trvání minimálně 14 dní a důraz je kladen na zahájení terapie v časně fázi nemoci, protože v pozdější fázi již, kromě snížení infekčnosti nemocného, není průběh nemoci antibiotiky příliš ovlivněn. Na trhu jsou aktuálně dostupné vakcíny proti pertussi, které lze podat i gravidním se zvýšeným rizikem nákazy v období 2.–3. trimestru (Adacel, Boostrix).

Jednou z příčin akutního kašle může být exacerbace onemocnění s **bronchiální obstrukcí**. U dětí a těhotných je to nejčastěji **astma**. Tíže exacerbace může být od lehké až po život ohrožující s nutností hospitalizace, event. péče na JIP (zejména u gravidních je pokles krevní saturace kyslíkem velmi nežádoucí, neboť parciální tlak kyslíku v placentární krvi je na úrovni cca jedné třetiny až jedné čtvrtiny parciálního tlaku kyslíku v krvi matky). Terapií volby u astmatu jsou inhalační kortikoidy (IKS) případně v kombinaci s dlouhodobě působícími agonisty beta-2-receptorů (LABA). Terapii astmatu v těhotenství není vhodné přerušovat pro vysoké riziko exacerbace s případnými nepříznivými následky pro plod. Pro gravidní pacientky je z IKS vhodný zejména budesonid. Dále lze z léků kontrolovat

cích astma použít kromoglykát a antileukotrieny. Z úlevových léků krátkodobě působících beta-2-agonistů (SABA) lze použít salbutamol (Ventolin, Ecosal). Vhodnější se jeví fenoterol (Berotec), který však již není v ČR registrován. Lze jej ale použít v kombinaci s ipratropiem, což je krátkodobý muskarinový antagonist (SAMA). Obě tyto látky jsou v graviditě ve standardním dávkování dle observačních dat bezpečné (kombinovaný přípravek Berodual). LABA (dlouhodobí beta-2-agonisté formoterol, salmeterol) nesmí být podávány v monoterapii astmatu, ale vždy jen v kombinaci s IKS. Jako vhodnější z nich se jeví salmeterol, oba přípravky však mohou způsobovat opožděnou osifikaci skeletu dle studií na zvířatech, stejně jako nové ultra dlouze působící LABA (u-LABA), jejichž zástupce v kombinaci s IKS je vilanterol (přípravek Relvar). Tyto preparáty jsou proto zařazeny do kategorie C dle FDA a lze je použít jen pokud přínos převáží rizika. Podání Prednisonu, který je sice rovněž zařazen do skupiny C dle FDA, v případě exacerbace astmatu u gravidních v podstatě vždy převyší svým terapeutickým benefitem riziko z podání. U dětí je podání rovněž možné.

Zejména v dětském věku může být příčinou akutně vzniklého kašle aspirace cizího tělesa (např. hračky nebo jídla). Bronchoskopie je v tomto případě většinou suverénním diagnos-

tickým (cizí těleso nemusí být RTG kontrastní – nemusí být vidět na snímku plic), ale i terapeutickým výkonem. Aspirace potravy, zejména u vývojových vad u dětí, či funkčních poruch polykání, většinou vedou ke kašli chronickému a vyžadují podrobnější vyšetření. Cizí těleso však nemusí způsobit kašel jen při aspiraci do dolních dýchacích cest. Zaklíněný předmět v jícnu, nosohltanu i v zevním zvukovodu může svým drážděním způsobovat epizody kašle.

Závažným problémem u dětí jsou akutní subglotická laryngitida a akutní epiglottitida. Akutní laryngitida většinou vzniká náhle s typicky štěkavým kašlem, obvykle ve večerních hodinách, spojeným s dušností, případně stridorem a obvykle i teplotami. Epiglottitida naproti tomu vzniká pomaleji, kdykoliv během dne, rovněž s teplotami. Dítě se bojí kašlat pro bolesti v krku, pro které nemůže ani polykat a sliny mohou vytékat z pusy. Vleže se dusí. Terapie laryngitidy spočívá v rychlém podání nebulizovaného adrenalinu a systémových kortikoidů často s poměrně promptním zlepšením. U epiglottitidy je vhodné jako první pomoc nechat dítě inhalovat chladný vzduch a rovněž podat kortikoidy následované ATB terapií chráněnými aminopeniciliny nebo cefalosporiny III. generace, zde je efekt terapie často pozvolnější.

Pokud je akutně vzniklý kašel spojen s prudkým rozvojem dušnosti nejasné etiologie a hyperventilací, musí být zvážena možnost plicní embolie. Pomocné metody stanovení D-dimerů a echokardiografie nemusí jednoznačně určit, zda se o embolii jedná či nikoliv. V případě vážného podezření na embolizaci je i u gravidní pacientky nutné radiologické vyšetření. V zásadě se jako bezpečnější uvádí perfuzní scan plic, než CT angiografie plic (nižší radiační zátěž pro plod). Nicméně dle doporučení České kardiologické společnosti je bezpečnost obou metod pro plod při použití multidetektorového CT (MDCT) srovnatelná. Nevýhodou je nutnost podání kontrastní látky a vyšší radiační zátěž na prsy matky při CT vyšetření. Lékem volby (není-li nutná akutní trombolýza) jsou nízkomolekulární hepariny (LMWH) a po porodu je možný převod na antagonisty vitamínu K (warfarin).

Diagnostický algoritmus akutního kašle dospělých a dětí nad 15 let věku viz obrázek 1.

Subakutní kašel je výzvou zejména pro časné zjištění event. závažné základní nemoci jako například nádory, zejména dolních ale

i horních dýchacích cest. Častá etiologie bývá postinfekční. Nedoléčená či pomalu se hojící pneumonie případně bronchitida se může manifestovat protahovaným kašlem. U rizikových skupin je nutno i v dnešní době pomýšlet na možnost etiologie specifické, protože tuberkulóza zatím zdaleka vymýcena nebyla. Anamnesticky je vždy nutné pátrat po vyvolávajících momentech. Často v souvislosti například s kouřením (již ve věku nad 8–10 let i s kouřením aktivním). Velmi častým problémem je tzv. upper airways cough syndrome (UACS), který zahrnuje zadní rýmu s tzv. post nasal drip – zatekáním hlenů do hltanu, alergickou rinitidu a sino-bronchiální syndrom, kdy vyšší dráždivost ke kašli a pravděpodobně i kašel samotný je dán zejména zánětem v horních cestách dýchacích. Otorinolaryngologické vyšetření pak odhalí např. nosní polypózu, event. chronickou sinusitidu.

Příčinou kašle může být zhoršení či nový vznik gastroesofageálního refluxu. Tento problém se objevuje i u dětí. Predisponovaní jsou dětské pacienty s anamnézou operace vrozených vad jícnu a bránice, chronických onemocnění dýchacích cest a plic (cystická fibróza, asthma bronchiale, bronchopulmonální dysplazie), nedonošenosti a nízké porodní hmotnosti, umělé plicní ventilace a závažných neurologických onemocnění. Často pak postihuje i těhotné, u kterých řadou anatomických změn dochází ke zhoršení funkce jícnového svěrače. Extraesofageální reflux pak drážděním dýchacích cest vede ke vzniku kašle. Gastroesofageální reflux těhotných lze modifikovat podáním Ranitalu, který je ve třídě B dle FDA. U dětí lze podávat i Omeprazol. V neposlední řadě mohou být příčinou kašle, zejména déletrvajícího, nádory dýchacích cest, pleury a plic.

Chronický kašel může mít rovněž množství příčin. Často jsou to nemoci spojené s bronchiální obstrukcí. Např. astma u gravidních, tyto ženy z obavy před užíváním léků v těhotenství vysadí bez domluvy s lékařem astma kontrolující léky. U dětí pak, zejména pokud neprospívají a mají častější infekce, je nutné myslet na cystickou fibrózu. Polékový kašel je u dětí a těhotných málo častý, ale v běžné populaci jsou často na vině ACE inhibitory, sartany či betablokátory, případně polékové poškození plicního intersticia. Vzácně mohou být příčinou kašle některá revmatologická onemocnění spojená například s vysycháním sliznic dýchacích cest (např.

Sicca syndrom). Častou příčinou chronického kašle je extraesofageální reflux, případně UACS. Chronický kašel by každopádně měl být řešen ve spolupráci se specialistou, který většinou vede diagnostiku a dle nálezu pak i specifickou terapii choroby, která kašel způsobuje. Může se ovšem stát, že ani sebepodrobnější diagnostické úsilí neodhalí organickou příčinu kašle. V takovém případě se může jednat o kašel psychogenní (např. u dospívajících či nemocných ve stresovém prostředí). Nejistí-li se žádná příčina, pak mluvíme o kašli idiopatickém. Je pochopitelné, že poslední dvě zmíněné nozologické jednotky (psychogenní a idiopatický kašel) představují pro lékaře (a často i pro pacienta) největší oříšek co se týče diagnostiky a léčby.

Symptomatická terapie kašle se opírá o **antitusika** u suchého kašle. Vlhký kašel léčíme **expektorancii a mukolytiky**. Není vhodné kombinovat antitusika s expektorans ani mukolytiky, protože jejich terapeutické cíle jsou protikladné.

Antitusika jsou léky určené pro terapii suchého kašle. Působí buďto **centrálně** na centrum kašle, nebo **periferně** na aferentní C vlákna bludivého nervu.

Z **centrálních** antitusik jsou k dispozici **kodein a dihydrokodein** (Codein, DHC continus), které nejsou doporučovány pro děti ani těhotné. Druhým zástupcem je **dextrometorfan** (např. volně prodejné Robitussin antitussicum, Robitussin junior na suchý a dráždivý kašel), který má FDA kategorii C, tj. potenciální riziko nelze vyloučit. Ale na základě empirického pozorování na velkém množství žen, které jej užívaly během gravidity, nebyl prokázán jasně teratogenní efekt, lze jej tedy případně použít s opatrností, lépe až po 1. trimestru. Dětem lze podávat od 6 let. Tato antitusika řadíme mezi tzv. kodeinová. Posledním z řady centrálních antitusik je nekodeinový lék **butamirát** (např. Sinecod), který je rovněž použitelný po 1. trimestru. Dětem lze podat od 2 měsíců.

Periferní antitusika jsou u nás zastoupena zejména dropropizinem (Ditustat – lze podávat od 6 měsíců, u těhotných kontraindikován) a levodropropizinem (Levopront). Ten lze dětem podávat od 2 let, pro těhotné není vhodný (FDA kategorie D). Jinak je ale velmi dobře snášen s velmi dobrým efektem.

Expektorans jsou zastoupena **guaifenesinem** (např. Stoptussin, Robitussin Expectorans), který snižuje viskozitu hlenu. Pro těhotné je pro

vyšší výskyt inguinální kýly u potomků nevhodný, pro děti lze použít od 2 let. **Bromhexin** a jeho aktivní metabolit **ambroxol** (např. Ambrobene, Ambrosan, Mucosolvan, Flavamed, ...) působí sekretolyticky a sekretomotoricky, tj. má pozitivní vliv na řasinkovou clearance. Zlepšuje tvorbu surfaktantu. Rovněž zlepšuje průnik IgA a ATB do bronchiálního stromu. *In vitro* a ve studiích na myších dokonce snižoval replikaci viru chřipky A. Ambroxol je možné použít u dětí od narození v inhalační formě. Rovněž u těhotných jej lze použít po 1. trimestru.

Mezi **mukolytika** patří široce používaný **N-acetylcystein** (např. ACC injekt, ACC long, NAC AI, Mucobene a mnohé další) a **erdostein** (Erdomed). Působí mukolyticky štěpením disulfidových vazeb v molekulách hlenu a mají i sekretomotorický účinek. Oba zabraňují působení oxidačního stresu při zánětu vychytáváním volných kyslíkových radikálů. N-acetylcystein – NAC zvyšuje produkci glutathionu (důležitý pro metabolismus paracetamolu). Rovněž se zdá, že je NAC efektivní při narušování biofilmu. Erdostein zvyšuje průnik amoxicilinu do hlenu a snižuje adhezi gram pozitivních bakterií. Erdostein není pro těhotné doporučován, děti jej mohou užívat od 15 kg hmotnosti. NAC naproti tomu má mírně diskrepantní data, co se týče použití u gravidních. V indikaci terapie kašle má u FDA proklamovanou kategorii B, tj. nebyly zjištěny teratogenní účinky a lze jej použít. Nicméně v SPC se uvádí, že k jeho použití v této indikaci musí být zvlášť závažné důvody. Paradoxně je jednoznačně indikován k terapii předávkování paracetamolem a studie u pacientek s recidivujícími spontánními aborty prokázala ve spojení s kyselinou listovou jeho účinnost na zlepšení fertility a nebyl zjištěn žádný teratogenní efekt. Zdá se tedy, že by podávání NAC v graviditě mělo být bezpečné. U dětí je jeho podávání možné v závislosti od dávky od 2 let věku.

Závěrem lze tedy říci, že diagnostika i terapie kašle u gravidních i u dětí je poměrně široká a často tak, jako v běžné populaci, vyžaduje poměrně široký záběr jak diagnostický, tak terapeutický. Omezení stran diagnostiky (zejména radiologických metod) i stran volené terapie je nicméně nutno respektovat, a proto se diagnostika i léčba kašle u těchto specifických skupin stává větší výzvou. Přesto je nutné dodržovat, zejména ve specifické terapii, obecně platná doporučení (např. při terapii astmatu u těhot-

ných) s přihlédnutím ke konkrétním omezením u jednotlivých lékových skupin. Symptomatická

terapie suchého kašle se v těchto skupinách pacientů opírá o dextrometorphan a butamirát.

V terapii produktivního kašle pak prim hrají am-broxol a N-acetylcystein s erdosteinem.

LITERATURA

1. Amin AF. N-acetylcysteine for treatment of recurrent unexplained pregnancy loss. *Reproductive BioMedicine* 2008; 17(5): 722–726.
2. Blasi F. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine* 2016; 117: 190–197.
3. Boler DC. Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006; 129(Suppl. 1): 238S–249S.
4. Braman SS. Postinfectious Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, *Chest*. 2006; 129(Suppl. 1): 138S–146S.
5. Čáp P. Akutní a chronický kašel teorie a praxe. *Mladá fronta* 2013: 160 s.
6. Dal Negro RW. Efficacy and safety of erdoistine in COPD: Results of a 12-month prospective, multinational study. *European Respiratory Journal* 2015; 46: PA1495.
7. De Blasio F. Cough management: a practical approach, *Cough* 2011; 7(7).
8. Elahi M, Elahi H. The Effects of N-Acetyl Cysteine on Nasal Mucociliary Clearance in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study. *Otolaryngology* 2015; 5: 182.
9. Fajt M. Dušení při postižení v oblasti horních dýchacích cest u dětí. *Pediatr. pro Praxi*, 2004: 1.
10. Hadašová A, Pozler O. Gastroezofageální reflux u dětí. *Postgraduální medicína* 2003: 6.
11. Juřica J. Moderní terapie kašle. *Pediatr. praxi* 2013; 14(1): 30–38.
12. Kopřiva F. Dvě tváře guaifenesinu v léčbě kašle. *Remedia* 2013: 1.
13. Kudělová J. Volba farmakoterapie u těhotných v ordinaci plicního lékaře. *Remedia* 2014: 3.
14. Li Yu. Advances in upper airway cough syndrome. *Kaoh-siung Journal of Medical Sciences* 2015; 31: 223–228.
15. Novák I. Léčba akutní subglotické laryngitidy. *Pediatr. pro Praxi* 2007; 8(6): 401–402.
16. Pratter MR. An Empiric Integrative Approach to the Management of Cough : ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006; 129(Suppl. 1): 222S–231S.
17. Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2014, 10.1016/j.crvasa.2015.05.00
18. Rochat T. N-acetylcysteine inhibits Na⁺ absorption across human nasal epithelial cells, *J Cell Physiol*. 2004; 201(1): 106–116.
19. Růžicková-Kirchnerová O. Diagnostika a léčba plicních nemocí v těhotenství. *GEUM*; 2013: 183 s.
20. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2016; 11(8).
21. Vančíková Z. Kašel u dětí – teorie a praxe. *Postgraduální medicína* 2015: 3.
22. Vospělová J, Kolek A. Gastroezofageální reflux a nemoc z ger u dětí z pohledu medicíny založené na důkazech. *Pediatric pro praxi* 2003: 3.
23. www.drugs.com, 2. 2. 2017
24. www.sukl.cz, 2. 2. 2017