Mukoaktivní látky v léčbě kašle

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., PharmDr. Karel Vašut, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Kašel je základní obranný mechanismus, který udržuje volné dýchací cesty; nedílnou součástí nespecifické obranné imunitní reakce v respiračním traktu je i produkce hlenu. Uvedené skutečnosti je potřeba zohlednit a respektovat při volbě optimální farmakoterapie kašle. Pro hojení zanícené sliznice je vhodné podpořit mukociliární clearance, tvorbu surfaktantu a jiné fyziologické funkce. Účinek mukoaktivních látek není omezen pouze na změnu reologických vlastností hlenu, tato léčiva také stimulují tvorbu surfaktantu, mají antioxidační vlastnosti, snižují oxidační stres, snižují adhezenci bakterií a ovlivňují účinek antibiotik.

Klíčová slova: kašel, mukoaktivní látky.

Mucoactive agents in treating cough

Cough is a fundamental defence mechanism that maintains clear airways; moreover, phlegm production is an integral part of a non-specific protective immune response in the respiratory tract. The above facts have to be taken into account and respected when choosing an optimal cough pharmacotherapy. For mucosal healing, it is appropriate to promote mucociliary clearance, surfactant production, and other physiological functions. The action of mucoactive agents is not restricted to altering the rheological properties of mucus; these drugs also stimulate surfactant production, have antioxidant properties, reduce oxidative stress, decrease bacterial adherence, and affect the action of antibiotics.

Key words: cough, mucoactive substances.

Patofyziologie kašle

Kašel je základní obranný mechanismus, který udržuje volné dýchací cesty. Fyziologický kašel je obranným reflexem, příslušné receptory jsou jednak ve velkých dýchacích cestách (larynx, trachea a velké bronchy), ale i v hltanu, paranasálních dutinách, v zevním zvukovodu, na brániči, pohrudnici a perikardu. Reagují na dráždění mechanické (hlen, cizí těleso), chemické (toxiny) nebo termické (studený vzduch). Centrum řízení reflexu je uloženo v prodloužené míše, kam jsou přenášeny aferentní podněty cestou nervových vláken uložených v nervu vagu.

Pro časnou fázi akutních infekcí je typický suchý kašel, jakmile se překročí bazální sekrece hlenu, stává se pak kašel produktivním. Přestože je produkce hlenu vnímána jako příznak onemocnění, jedná se o nedílnou součást nespecifické obranné imunitní reakce v respiračním traktu.

Hlen obsahuje mimo jiné slizniční komponentu imunoglobulinu A, dále lysozym a laktoferin. Pomocí mukociliárního transportu pak hlen postupuje směrem do horních dýchacích cest, kde dochází k jeho částečné resorpci, část je spolýkána, eventuálně vykašlána. V tomto transportu má nejdůležitější obranný význam řasinkový epitel, který kmitáním cílů hlen posouvá orálním směrem rychlostí asi 1 až 20 mm za minutu. Mukociliární dysfunkce stojí na začátku rozvoje chronického zánětu v dýchacích cestách a zdá se, že ji způsobuje oxidační stres, který nastává po expozici škodlivinám (nejčastěji cigaretový kouř, smog apod.), nebo alergenům a virovým infekcím. K tomu se následně připojí porucha tvorby surfaktantu, aktivují se zánětlivé buňky a začnou se produkovat mediátory zánětů, které prohlubují hypersekreci hlenu. Na poškozený epitel adherují bakterie, rozvíjí se sekundární infekce (1).

Terapie kašle

Uvedené skutečnosti je potřeba zohlednit a respektovat při volbě optimální farmakoterapie kašle. Je samozřejmě nezbytné tlumit pro pacienta vyčerpávající kašel, zejména je třeba zajistit klidný spánek, ale pro hojení zanícené sliznice je naopak vhodné podpořit mukociliární clearance, tvorbu surfaktantu a jiné fyziologické funkce. Účinek mukoaktivních látek není omezen pouze na změnu reologických vlastností hlenu a tím snadnější odkašlání, tato léčiva také stimulují tvorbu surfaktantu, mají antioxidační vlastnosti, snižují oxidační stres, snižují adhezenci bakterií a ovlivňují účinek antibiotik. Látky se sympatomimetickým účinkem (např. α -hederin břečťanu) mají i bronchodilatační účinek a zlepšují mukociliární clearance (2). Užívání mukoaktivních látek tak přináší nejen symptomatickou úlevu u akutních zánětů, ale urychluje uzdravení, ovlivňuje i průběh chronických zánětů dýchacích cest (3).

INZERCE

Při výběru vhodné terapie kašle je třeba zvážit, zdali je pro nemocného potřebnější antitusický, nebo spíše expektorační (mukolytický) účinek léku. Obecně platí, že v počátku infekce se vyskytuje suchý dráždivý kašel, který během několika dní přechází do produktivního stavu doprovázeného zvýšenou produkcí hlenu. Lze proto říci, že pokud nevíme, jakým typem kašle pacient trpí, případně pokud je pacient na počátku infekce, doporučíme nasazení mukoaktivních látek. Jako vhodné léčivo pro iniciační terapii infekcí horních cest dýchacích se jeví extrakty z tymiánu nebo břečťanu, které reflexně zvyšují bronchiální sekreci a mají významný bronchodilatační účinek díky svému působení na β -2-adrenergní receptory.

Současné podávání mukolytik a antitusik nemá racionální opodstatnění a může způsobit kumulaci hlenu v bronchiálním stromu s rizikem superinfekce. V nezbytných případech, kdy např. noční kašel výrazně omezuje pacienta a brání mu ve spánku, lze tolerovat podání expektoračních přes den (aby došlo k odstranění hlenu) a tlumení kašle antitusiky doporučit jen na noc.

Výše uvedené riziko bychom měli zohlednit i v případě aktuální koronavirové infekce, kdy je usazování hlenu v průduškách a nemožnost jeho vykašlání pro pacienta vysoce rizikové a může být významným zdrojem komplikací. V tomto případě jsou jednoznačně indikovány právě mukoaktivní látky, např. přípravky s obsahem acetylcysteinu. Acetylcystein kromě expektoračního efektu zvyšuje množství glutathionu a následně také zlepšení buněčné imunity (4, 5, 6). Obdobné účinky vykazuje také erdostein.

Mukoaktivní látky

Ambroxol

Indikace

- mukolytikum, sekretomotorikum, antioxidant

Teoretické minimum

- Ambroxol a bromhexin jsou podobně účinné expektorační látky, která se pro léčbu kašle užívají již velmi dlouhou dobu. Vykazují mukokinetické vlastnosti a stimulují sekreci surfaktantu, mají sekretolytické, antioxidační a anestetické účinky.

Kontraindikace

- S opatrností by jej měli užívat pacienti s vředovou chorobou žaludku či dvanácterníku. V těhotenství a při kojení lze podat po zvážení možných rizik (FDA klasifikace B).

Pamatuj!

- Poslední denní dávku podávat odpoledne, nikoliv na noc, z důvodu hromadění sekretu v dýchacích cestách. Po perorálním podání nastupuje účinek do 30 minut. Některé lékové formy lze využít i pro inhalaci.

Příklad léčivých přípravků

- *Ambrobene, Mukosolvan, Solvolan*

Bromhexin

Indikace

- mukolytikum, sekretomotorikum, antioxidant, zvyšuje průnik některých ATB do bronchiálního sekretu a plicní tkáně

Teoretické minimum

- Studie Shen et al (2017) (7) ukázala, že bromhexin účinkuje jako blokátor transmembránové serinové proteázy TMPRSS2, která umožňuje fúzi virového obalu s hostitelskou buňkou, což z něj činí vhodný pomocný lék při onemocnění COVID 19 (8).

Kontraindikace

- S opatrností by jej měli užívat pacienti s vředovou chorobou žaludku či dvanácterníku. V těhotenství a při kojení lze podat po zvážení možných rizik (FDA klasifikace B).

Pamatuj!

- Pro snížení gastrointestinální intolerance je vhodné je užívat po jídle a dostatečně zapíjet.

Příklad léčivých přípravků

- *Bromhexin KM, Bromhexin Berlin-Chemie apod.*

N-acetylcystein

Indikace

- Mukolytikum, sekretomotorikum; zvyšuje množství glutathionu a následně také zlepšení buněčné imunity. Z toho důvodu jej některé studie doporučují jako vhodné pomocné léčivo při onemocnění COVID 19. V této indikaci se doporučuje užívat v dávkách 1200–1800 mg denně (5, 6).

Teoretické minimum

- Vzhledem ke známé skutečnosti, že acetylcystein je specifické antidotum při intoxikaci paracetamolem, se můžeme setkat s názorem, že současné užití těchto léčiv není vhodné, protože by mohl být snižován účinek paracetamolu. Acetylcystein ale nepůsobí jako antagonist paracetamolu, jeho mechanismus účinku spočívá v tom, že zvyšuje a obnovuje jaterní koncentrace glutathionu a tím umožňuje urychlit

odbourávání toxických metabolitů nejen paracetamolu, ale i muchomůrky zelené nebo hepatotoxických halogenovaných uhlovodíků (např. chloroform). Dobré zkušenosti jsou i při zvládnutí následků intoxikace ethanolem (9, 10).

Kontraindikace

- SPC informace kontraindikuje jeho podávání v těhotenství a při kojení, přestože v zahraničí je jeho užívání v těhotenství považováno za relativně bezpečné (FDA klasifikace B)

Pamatuj!

- Acetylcystein se doporučuje podávat s odstupem 2 hodin od ATB. Při užívání vyšších dávek může ovlivnit efekt gestagenní perorální antikoncepce!
- Jako antidotum se používá při intoxikaci paracetamolem.

Příklad léčivých přípravků

- *ACC, NAC, Solmucol, Mucobene*

Erdostein

Indikace

- expektorans, mukolytikum

Teoretické minimum

- Erdostein má prokázané mukolytické a antioxidační účinky. Snižuje frekvenci a závažnost kašle, viskozitu sputa a usnadňuje vykašlávání. Velmi často se používá u terapie CHOPN. Nespecifickým mechanismem zvyšuje při současném podávání s antibiotiky koncentraci antibiotik v plicních tkáních – klinicky prokázaná je kombinace erdosteinu s amoxicilinem. Nepřímý antibakteriální efekt spočívá ve vazbě aktivní molekuly erdosteinu na bakteriální pilus (fimbrii) a v zabránění adheze těchto bakterií (11, 12).
- Vzhledem k výraznému bronchoprotektivnímu účinku jej lze doporučit jako vhodné pomocné léčivo při onemocnění COVID 19.

Kontraindikace

- Jaterní poruchy, renální insuficience, homocysteinurie, kojící ženy.

Pamatuj!

- Přípravek by měl být podáván s opatrností pacientům se žaludečním a dvanácterníkovým vředem. Častým nežádoucím účinkem je pálení žáhy.

Příklad léčivých přípravků

- *Erdomed*

Karbocystein

Indikace

- expektorans

Teoretické minimum

- Poslední denní dávku podávat odpoledne, ne až na noc z důvodu nočního vykašlávání, případně hromadění sekretu v dýchacích cestách.

Kontraindikace

- V těhotenství a při kojení z důvodu nedostatku informací.

Pamatuj!

- Karbocystein se doporučuje podávat s odstupem 2 hodin od ATB. Při užívání vyšších dávek může ovlivnit efekt gestagenní perorální antikoncepce.

Příklad léčivých přípravků

- *Pectodril*

Exktrakt z břečťanu

Indikace

- expektorans, k symptomatické léčbě akutních zánětů dýchacích cest a chronických bronchitid

Teoretické minimum

- Působí expektorančně, kombinací gastropulmonálního a nepřímého β -2 adrenergního efektu α -hederinu; má i bronchodilatační účinek.

Kontraindikace

- Léčivý přípravek je možné během těhotenství a kojení užívat pouze ze závažných důvodů a po konzultaci s lékařem.
- Alergie na břečťan (ale i na příbuzné rostlinné druhy), případně další použité látky

Pamatuj!

- V některých případech bývá používán i v kombinaci s dalšími látkami (tymián, jitrocel), které by měly doplňovat jeho účinek, např. flavonoidy tymiánu aktivizují β -2-receptory v průduškách, což vede k bronchodilataci, α -hederin břečťanu pak zabraňuje jejich internalizaci a prodlužuje tento účinek.

Příklad léčivých přípravků

- *Hedelix, Bronchipret, Prospan, Mucoplant*

Extrakt z tymiánu

Indikace

- expektorans, akutní nekomplikovaná bronchitida

Teoretické minimum

- Uspadňuje vykašlávání tím, že snižuje viskozitu a adhezivitu hlenu a podporuje mukociliární transport. Flavonoidy tymiánu aktivizují β 2 receptory v dýchacích cestách, působí tak bronchodilatačně (3) Tymiánová silice snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů (14). Léčivé přípravky obsahující extrakt z tymiánu tak mohou být vhodným pomocným léčivem i při COVID-19 (15).

Kontraindikace

- Bezpečnost v průběhu těhotenství a v období laktace nebyla stanovena. Vzhledem k nedostatku dostatečných údajů se užívání v průběhu těhotenství a v období laktace nedoporučuje.
- Pacienti s jaterním onemocněním a epilepsií.

Pamatuj!

- Je třeba opatrnosti u pacientů s gastritidou nebo peptickým vředem.

Příklad léčivých přípravků

- *Bronchipret, Thymomel*

Guaifenezin

Indikace

- expektorans

Teoretické minimum

- Uspadňuje vykašlávání tím, že snižuje viskozitu a adhezivitu hlenu a podporuje mukociliární transport.

Kontraindikace

- Těhotné a kojící ženy
- Pacienti s myasthenia gravis, pacienti užívající další léky s tlumícím účinkem (benzodiazepiny, neuroleptika, antihistaminika...)

Pamatuj!

- Může negativně ovlivňovat pozornost, pozor při řízení motorových vozidel!
- V kombinaci s analgetiky potence jejich účinek. Často obsažen s dalšími látkami v léčích používaných k úlevě od symptomů akutního zánětu horních cest dýchacích, nachlazení a chřipky.

Příklad léčivých přípravků

- *Robitussin, Medexpecto, Theraflu, Vicks SymptoMed Complete atd.*

Závěr

- Při terapii infekcí horních cest dýchacích pro vázaných kašlem je třeba zvážit, zdali je pro nemocného potřebnější antitusický, nebo spíše mukolytický účinek léku.
- Současné podávání mukolytik a antitusik nemá racionální opodstatnění a může způsobit kumulaci hlenu v bronchiálním stromu s rizikem superinfekce. Lze tolerovat kombinaci expektorancií přes den a antitusika na noc.
- Účinek mukoaktivních látek není omezen pouze na snadnější odkašlání, ale posilují vlastní regenerační mechanismy a urychlují uzdravování. Zde lze doporučit kombinaci expektorančních léčiv s fytofarmaky (tymián, pelargonie...), které často doplňují a zesilují léčebný efekt.
- Ačkoliv se v případě léčby kašle používají poměrně bezpečná léčiva, u většiny z nich existují omezení a nejsou vhodná pro všechny typy pacientů. Obzvláště opatrní bychom měli být u pacientů s dalšími chronickými onemocněními a těch, kteří užívají mnoho dalších léčiv.
- Nedílnou součástí léčby jsou režimová opatření – klidový režim, dostatečný příjem tekutin (vhodné jsou bylinné čajové směsi), režimová opatření (spánek s hodně podloženou hlavou) a nekuřácké prostředí.
- U terapie onemocnění dýchacích cest je doporučován zvýšený příjem vitamínů. Ověřené účinky jsou doloženy při podávání vitamínu D.
- Nebát se konzultovat i obyčejný kašel s lékařem nebo lékárníkem, který po zvážení všech skutečností vybere nejvhodnější terapii.

Více podrobných informací a detailní přehled všech expektorancií lze nalézt na stránkách

České lékárnické komory:

<https://www.lekarnici.cz/pro-verejnost/poradenstvi-konzultace/poradenstvi---konzultace/terapie-kaele.aspx>

LITERATURA

1. Dindoš J. Kašel, jeho diferenciální diagnostika a léčba. *Med. Praxi* 2012; 9(10): 403–404.
2. Bennett, William D. Effect of β -adrenergic agonists on mucociliary clearance. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 110, Issue 6, S291–S297
3. Fojtů H. Kašel – diferenciální diagnostika a terapie. *Remedia* 2013; 23: 180–185.

4. McCarty MF, Di Nicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including i... , *Progress in Cardiovascular Diseases*, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>
5. De FS, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J*. 1997; 10(7): 1535–1541.

6. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, Timpanaro R, Castro A. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007; 20(2): 349–354.

**Další literatura u autorky
a na www.pediatricpraxi.cz**