

Mukoaktivní látky v léčbě kašle

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

Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU Brno

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 bránici, 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 hlenů, 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 hlenů. Na poškozený epitel adherují bakterie, rozvíjí se sekundární infekce. ¹

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 adhezi 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

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 iniciální terapii infektů HCD se jeví extrakt

z břečťanu, který reflexně zvyšuje bronchiální sekreci a má 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 expektorancií 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 indikována expektorancia, přičemž jako léčivo první volby by měly být preferovány přípravky s obsahem acetylcysteinu. Acetylcystein kromě expektorančního efektu zvyšuje množství glutathionu a následně také zlepšení buněčné imunity. ^{4, 5, 6}

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 zvládnání následků intoxikace ethanolem. ^{7, 8}

Mezi další v současnosti hojně používaná expektorancia patří erdostein. 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 antibiotický efekt spočívá ve vazbě aktivní molekuly erdosteinu na bakteriální pilus (fimbrii) a v zabránění adheze těchto bakterií. Často se zapomíná na nežádoucí účinky erdosteinu - pálení žáhy, což může být u některých skupin pacientů limitující pro jeho podávání. ^{9, 10}

Ambroxol a bromhexin jsou podobně účinkující expektorancia, která se pro léčbu kašle užívají již velmi dlouhou dobu. Vykazují mukokinetické vlastnosti a stimulují sekreci surfaktantu, mají sekretolytické, antioxidační a anestetické účinky. Při jejich použití ale byly popsány alergické reakce a některé kožní nežádoucí reakce. Bromhexin také, podobně jako erdostein, při současném podávání s antibiotiky zvyšuje penetraci antibiotik do plicní tkáně. U ambroxolu tento účinek popsán nebyl.⁹

Závěr

1. Při terapii je třeba zvážit, zdali je pro nemocného potřebnější antitusický, nebo spíše mukolytický účinek léku.
2. 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.
3. Účinek mukoaktivních látek není omezen pouze na snadnější odkašlání, ale posilují vlastní regenerační mechanismy a urychlují uzdravování. Zde lze doporučit kombinaci expektoračních léčiv s fytofarmaky (břečťan, pelargonie,...), které často doplňují a zesilují léčebný efekt.
4. 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.
5. 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.
6. U terapie onemocnění dýchacích cest je doporučován zvýšený příjem vitamínů. Ověřené účinky jsou doloženy při podávání vitamínu C a D.
7. Nebát se konzultovat i obyčejný kašel s 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-kasle.aspx>

Níže uvedený přehled expektorancií a antitusik respektuje dělení dle ATC klasifikace. Uvedené informace by se měly zohlednit při výběru terapie a vhodného léčiva.

Látka	Příklady LP	Účinek	NÚ a kontraindikace
Guaifenesin	Robitussin expectorans, Stoptussin, Guajacuran	snížení viskozity hlenu, zvýšení jeho produkce, centrální myorelaxační účinek	únava, ospalost, pacienti pod vlivem přípravku nemají řídit ani obsluhovat stroje. Zvyšuje účinek léčiv tlumících CNS a alkoholu!
Extrakt z břechťanu	Hedelix, Mucoplant, Prospan apod.	Reflexně zvyšuje bronchiální sekreci, významný bronchodilatační účinek	dráždění žaludku, KI přecitlivělost, opatrnost u žaludečních vředů
Extrakt z břechťanu a tymiánu/prvosenky	Bronchipret	Reflexně zvyšuje bronchiální sekreci, významný bronchodilatační, antibakteriální a antivirový účinek	dráždění žaludku, KI přecitlivělost, opatrnost u žaludečních vředů

Cineol	Soledum	Podporuje vykašlávání a má sekretomotorické účinky	Hypersenzitivita, dáivý kašel či pseudo-záškrť
Bromhexin	Bromhexin KM, Bromhexin Berlin-Chemie	Podporuje vykašlávání, sekretomotorické účinky, zvyšuje průnik některých antibiotik	S opatrností by jej měli užívat pacienti s vředovou chorobou žaludku či dvanáctníku
Ambroxol	Ambrobene, Mukosolvan, Solvolan ...		
N-Acetylcystein	ACC, Solmucol, Mucobene	Mukolytický efekt, snižuje adhezi bakterií na epitel dýchacích cest, protizánětlivý účinek, zvyšuje koncentraci antibiotik v bronchiálním sekretu.	Při podávání acetylcysteinu pacientům s bronchiálním astmatem v anamnéze nebo pacientům se žaludečním nebo s dvanáctníkovým vředem v anamnéze je nutná opatrnost.
Karbocystein	Pectodril		Aktivní gastroduodenální vřed
Erdostein	Erdomed		Pálení žáhy Jaterní a ledvinná nedostatečnost, homocysteinurie

¹ Dindoš, J. (2012). Kašel, jeho diferenciální diagnostika a léčba. Solen, 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 M.F. McCarty and J.J. Di Nicolantonio, 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 July;10(7):1535-1541.

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

⁷ Chen, W. et al, (1998). Oxidation of PAR to its toxic quinone imine and nontoxic catechol metabolites by baculovirus-expressed and purified human cytochromes P450 2E1 and 2A6. Chem. Res. Toxicol. 11, 295–301.

⁸ Brodanová, M. (2003). Toxické poškození jater - II. díl. Interní Med., 5(1), 19-23.

9 Scaglione F., Petrini O. Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2019 Jan 9; 12: 1179550618821930, doi: 10.1177/1179550618821930.

10 Braga P. C., Dal Sasso M., Sala M. T., Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittelforschung* 1999; 49 (4): 344–350.