

# Moderní léčba a diferenciální diagnostika kašle

MUDr. Stanislav Kos, CSc., FCCP

Český občanský spolek proti plicním nemocem, Praha

Kašel je účelný obranný mechanismus, který udržuje průchodnost dýchacích cest. Kašel se u dospělých osob dělí dle délky jeho trvání na akutní – trvá do 3 týdnů, protražovaný – trvá přerušovaně 3–8 týdnů, chronický – trvá déle než 8 týdnů. A podle typu na kašel suchý, dráždivý, který může přejít ve štěkavý nebo chraptivý kašel – k jeho léčbě užíváme antitusika; ta mohou mít centrální nebo periferní účinek; záchvatovitý – tento typ kašle, který vzniká v záchvatech více v noci nebo po námaze, se vyskytuje často u průduškového astmatu, proto úlevu často přinášejí inhalovaná bronchodilatancia nebo protizánětlivé léky; vlhký, produktivní s vykašláváním hlenu – vlhký kašel se objevuje v pozdější fázi onemocnění dýchacích cest, především bronchitidy. Zde je nutné podpořit vykašlávání vznikajících hlenů léky – mukolytiky. Tyto léky by neměly být podávány současně s antitusiky. Některé z mukolytik mají také protizánětlivé účinky a potencují účinek antibiotik (zde je možné jmenovat erdosteín a bromhexin nebo ambroxol). Každý nemocný s chronickým kašlem by měl být vyšetřen lékařem.

**Klíčová slova:** kašel, rozdělení podle typu a délky trvání, zásady léčby kašle.

## Modern therapy of cough

Cough is the mechanism of airways defence. According to its duration can be divided in adults in: acute with duration of up to 3 weeks, prolonged with intermittent duration from 3 to 8 weeks, chronic – lasting over 8 weeks. According to its character cough may be divided in dry, irritating cough that could develop in hoarse, husky voice – should be treated with antitussives with central or peripheral effects; paroxysmal cough – predominantly during the night, or exercise induced, may be the sign of asthma. The relief could be reached by inhaled bronchodilators or antiinflammatories; cough with sputum production is often connected with chronic bronchitis or COPD (= Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and should be treated with different types of mucolytic agents. These drugs should not be given simultaneously with antitussives and at the same time they should have antiinflammatory effects and should potentiate the effects of antibiotics (erdosteín and bromhexin or ambroxol could be mentioned). Nevertheless, any patient with chronic cough should be carefully examined by the specialist.

**Key words:** cough, cough distinction according to its type and duration, principles of treatment.

## Úvod

Kašel je primárně obranný reflex, který slouží k tomu, abychom nevedchli pevně a tekuté části potravy. Receptory pro kašel jsou v dýchacím ústrojí v oblasti hrtanu, průdušnice, větvení na pravý a levý hlavní bronchus i na pleuře. Receptory pro kašel jsou však i mimo dýchací ústrojí, například v zevním zvukovodu, na jícnu, žaludku, bránici nebo na perikardu. Kromě toho, že kašel je obranným reflexem, je to i velmi častý symptom nemoci. Většina pacientů s krátkodobým akutním kašlem má

virový zánět horních a dolních cest dýchacích. Diagnostika v tomto případě spočívá pouze v anamnéze, případně provedení skiagramu hrudníku pro vyloučení atypické pneumonie.

Kašel se dělí **dle délky jeho trvání** na (1):

- **akutní** – trvá do 3 týdnů, u dětí (do 15 let) do 2 týdnů
- **protražovaný** – trvá přerušovaně 3–8 týdnů, u dětí do 4 týdnů
- **chronický** – trvá déle než 8 týdnů, u dětí nad 4 týdny.

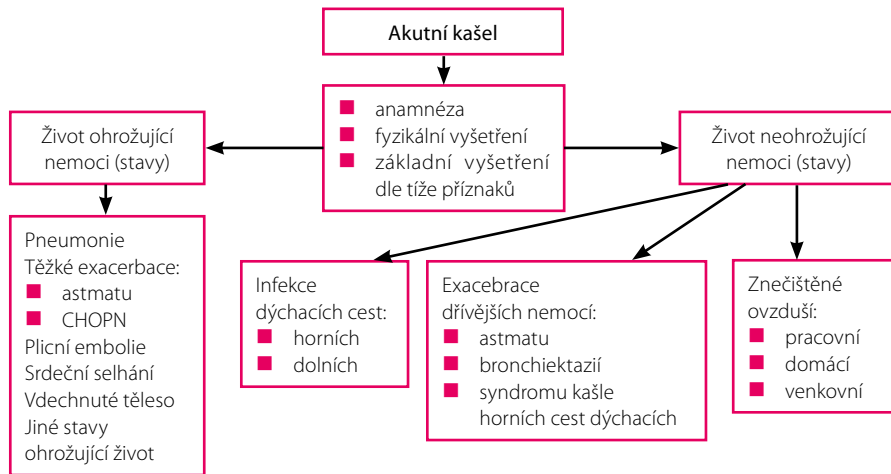
## Příčiny akutního kašle

- retrónazální sekrece (zadní rýma – UACS – upper airway cough syndrome), nejčastěji na podkladě infekce nebo alergie,
- akutní zánět: bronchitida, pneumonie, exacerbace CHOPN nebo intersticiálního plicního procesu
- aspirace
- nežádoucí účinek farmakologické léčby – např. inhibitory ACE, betablokátory, NSAIDs nebo aspirin (díky tomu, že mohou způsobit bronchospasmus), také látky, které mohou zhoršit GE reflux – bifosfonáty, blokátory kalciových kanálů a nitráty

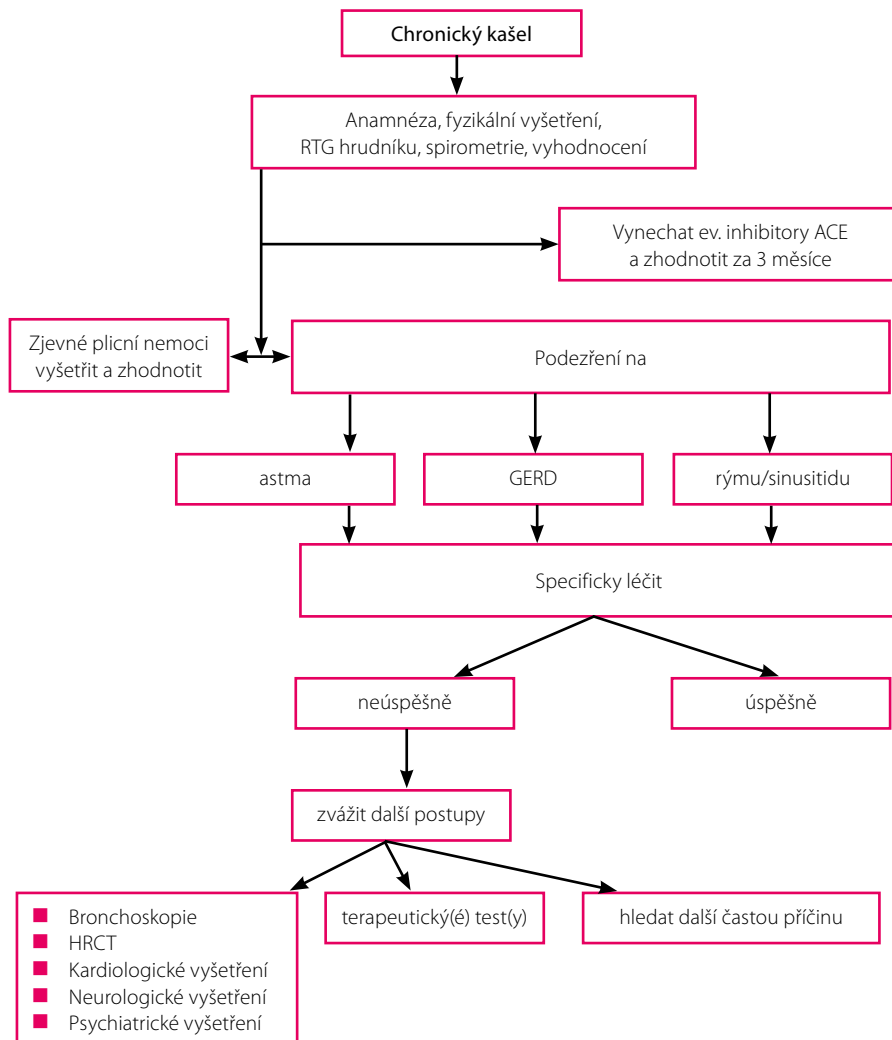
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:  
MUDr. Stanislav Kos, CSc., St.Kos@seznam.cz  
Nad Úslavou 29, 312 00 Plzeň

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(1): ???  
Článek přijat redakcí: 28. 8. 2019  
Článek přijat k publikaci: 10. 12. 2019

Obr. 1. Vyšetřovací algoritmus akutního kašle pro věk nad 15 let (5)



Obr. 2. Vyšetřovací algoritmus pro chronický kašel (6)



- městnavá srdeční slabost
- plicní embolie

**Příčiny chronického kašle:**

- retronazální sekrece (UACS)
- astma či jiná alergická onemocnění
- chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

- gastroezofageální reflux (GER) nebo jiný reflux
- bronchiectázie, cystická fibróza
- bronchiolitidy
- infekce včetně mykobakteriálních (TBC)
- nádorová onemocnění, hlavně bronchogenní karcinom

- intersticiální plicní procesy
- aspirace
- nežádoucí účinek farmakologické léčby
- další méně časté plicní i mimoplicní příčiny

Příčiny chronického kašle u dospělých a u dětí bývají rozdílné, navíc se liší také u mladších a starších dětí. Pro diagnostiku má zásadní význam podrobná anamnéza doplněná fyzikálním vyšetřením a dalšími cílenými vyšetřeními. Problematikou kašle se kromě praktických lékařů nejčastěji zabývají pneumologové, alergologové a ORL lékaři.

Pneumologové mívají mezi svými klienty častěji nemocné s vlhkým, produktivním kašlem, kdy je potřebné doplnit základní vyšetření většinou o skiagram hrudníku ve 2 projekcích, funkční vyšetření plic – minimálně spirometrii včetně RV (reziduálního objemu) a bronchodilatačního testu, podle potřeby doplnění o CT/HRCT hrudníku, bronchoskopii s cíleným odběrem materiálů atd.

Alergologové kromě spirometrie, případně s bronchokonstrikčním testem využívají alergologické testování a laboratorní vyšetření.

ORL odborníci se zaměřují na horní cesty dýchací včetně RTG/CT paranasálních dutin.

**Podle typu se kašel dělí na:**

- **suchý, dráždivý** – může přejít ve štěkavý nebo chraptivý kašel – k jeho léčbě užíváme **antitusika**; ta mohou mít centrální nebo periferní účinek.
- **záchvatovitý** – tento typ kašle, který vzniká v záchvatech více v noci nebo po námaze, se vyskytuje často u průduškového astmatu, proto úlevu často přinášejí inhalovaná bronchodilatační nebo protizánětlivé léky.
- **vlhký, produktivní s vykašláváním hleny** – vlhký kašel se objevuje v pozdější fázi onemocnění dýchacích cest, především bronchitidy. K jeho ovlivnění používáme mukomodulační léky.

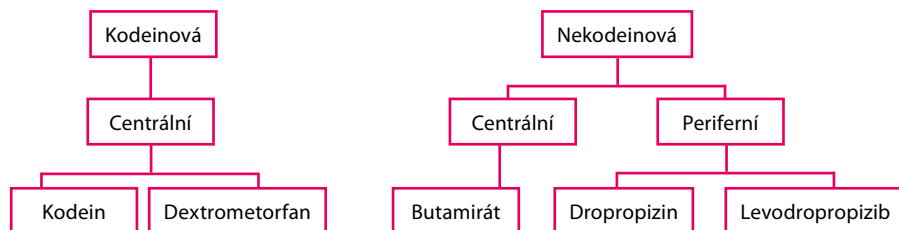
Při diferenciatně diagnostickém postupu vyšetřování jednotlivých typů kašle je možné využít vyšetřovací algoritmy (obrázky 1, 2).

**Léčba kašle**

Nejllepší léčbou kašle je jeho prevence:

- nekouřit
- zmírnit znečištění ovzduší
- eliminovat infekci

Obr. 3. Rozdělení antitusik



## Antitusika v léčbě neproduktivního kašle

V současné době je v České republice registrováno celkem 35 účinných látek tlumících dráždivý kašel, na trhu jsou však přípravky obsahující pouze pět z nich. Jedná se o:

- kodein
- dextrometorfan
- butamirát
- dropropizin
- levodropropizin

Antitusika můžeme na základě jejich chemické struktury rozdělit na opioidní neboli kodeinová, a syntetická nekodeinová antitusika. Podle mechanismu účinku je dělíme na antitusika centrální, působící jako agonisté opioidních receptorů v prodloužené míše nebo nucleus tractus solaris, sigma receptorů případně jiných. Druhou skupinou jsou antitusika periferní. Ta účinkují na různých místech reflexního oblouku kašle a vykazují i několik účinků současně (2) (obrázek 3).

### Kodein

Klasickým centrálním antitusikem je kodein, který rychle tlumí centrum pro kašel a má i analgetický účinek. Jeho nevýhodou je, že se metabolizuje formou CYP2D6 cytochromu P450 a u pomalých metabolizátorů, kterých je v populaci kolem 7 %, může snadněji dojít k předávkování a nežádoucím účinkům. U takových pacientů jsou častější interakce s antidepresivy, antipsychotiky, betablokátory a dalšími látkami. Z nežádoucích účinků kodeinu je třeba zmínit útlum dechového centra, ospalost, obstipaci a sumaci sedativních účinků. Zajímavé je, že ve studiích se ukazuje nedostatečný účinek kodeinu ve srovnání s placebem. Britská a Evropská léková agentura (MHRA a EMA) nedoporučují podávání kodeinu a dextrometorfanu ani jako analgetika dětem a mladistvým do 18 let (3). Stejně tak Americká pediatrická společnost obě látky nedoporučuje pro nedostatek důkazů o jejich účinnosti a častý výskyt nežádoucích účinků (4).

### Dextrometorfan

Další látka kodeinového typu dextrometorfan je agonistou sigma receptorů a antagonistou NMDA receptorů. Má podobnou farmakokinetiku i spektrum účinku jako kodein, kromě působení analgetického. I tato látka je metabolizována cytochromem P450 a platí pro ni stejná rizika, jako pro kodein. Pro závažné případy zneužívání (halucinogenní účinky), zejména u věkové skupiny dospívajících a mladších dospělých, SÚKL od 15. 8. 2017 změnil způsob výdeje monokomponentních přípravků s dextrometorfanem v pevné lékové formě – pouze na lékařský předpis.

### Butamirát

Do skupiny centrálních nekodeinových antitusik patří i butamirát. Převládá u něj centrální anticholinergní a bronchospasmolytický účinek. Je považován za poměrně bezpečný. K jeho nežádoucím účinkům patří ospalost, nauzea a urtikarie. U dětí ho lze použít od 2 měsíců.

### Dropropizin

Dropropizin je směsí pravotočivého a levotočivého izomeru. Periferním mechanismem blokuje senzitivní percepční místa v laryngo-tracheální oblasti. Může se vázat na histaminové receptory, respektive je antagonizuje a může tak způsobovat nežádoucí účinky podobné butamirátu. U dětí je registrován od 6 měsíců.

### Levodropropizin

Jedná se o levotočivý izomer dropropizinu vykazující mnohem méně nežádoucích a tlumivých účinků než racemická forma. Ovlivňuje centrum pro kašel v prodloužené míše blokadou percepce v tracheobronchiální oblasti. Inhibuje uvolňování neuropeptidů z C-vláken a rovněž bronchospasmus vyvolaný histaminem, serotoninem či bradykininem. Vykazuje tedy i anti-alerický a antibronchospastický účinek. Jeho výhodou je, že nepotlačuje respirační funkce ani mukociliární clearance. U dětí je možné ho užívat od 2 let věku.

U antitusik je třeba preferovat antitusika nekodeinová s výjimkou situace, kde je potřeba ovlivnit také bolest, například u nemocného s bronchogenním karcinomem. Jinak kodein z důvodů nežádoucích účinků, jako je útlum střevní peristaltiky, ovlivnění vigility a možnosti vzniku návyku, raději nepoužíváme.

Z nekodeinových antitusik je vhodný levodropropizin, účinnější levotočivá forma racemátu dropropizinu s lepší tolerancí a nižším sedativním efektem. Působí antitusicky prostřednictvím inhibice aferentních C-vláken na tracheobronchiální úrovni. Ovlivňuje centrum pro kašel v prodloužené míše. Levodropropizin byl zkoušen v řadě klinických studií a porovnáván s kodeinovými antitusiky. U 209 nemocných byl srovnáván efekt na kašel a výskyt nežádoucích účinků při pětidením podávání 15 mg dextrometorfanu a 60 mg levodropropizinu. Levodropropizin statisticky významně tlumil epizody kašle efektivněji a měl výrazně méně nežádoucích účinků než dextrometorfan (7). V další studii byl levodropropizin 75 mg porovnáván s 10 mg dihydrokodeinu u 140 pacientů s neproduktivním kašlem při karcinomu plic nebo metastázách do plic během sedmidenní léčby. V tlumení kašle byly obě účinné látky srovnatelné, ale dihydrokodein měl více nežádoucích účinků, vyvolával ospalost u 22 % pacientů, kdežto levodropropizin pouze u 8 % nemocných (8). Levodropropizin je indikován u všech nemocí průdušek a plic provázených suchým kašlem. V diagnostice je ho možné podat i před bronchoskopickým vyšetřením. Přípravek obsahující levodropropizin je k dispozici ve formě sirupu a kapek. Sirup obsahuje sacharózu a je nevhodný pro pacienty s diabetem. Opatrnosti je třeba také u nemocných s poruchami renálních funkcí. Levodropropizin může zesílit sedativní účinek benzodiazepinů, avšak klinické studie to neprokázaly, rovněž tak neprokázaly žádné interakce s  $\beta_2$  agonisty, metylxantiny, kortikosteroidy, antibiotiky, mukoregulátory a antihistaminiky.

## Léčiva vlhkého produktivního kašle a mukoaktivní léčiva

V České republice je registrováno 14 expektoračních látek a 11 mukoaktivních účinných látek. Dále jsou registrována fytofarmaka. Na trhu je však pouze sedm účinných látek (erdostein, N-acetylcystein, karbocystein, bromhexin, ambroxol, guaifenesin, extrakt Hedera helix) a přibližně 50 fytofarmak. Dříve byly látky ovliv-

ňující vlhký kašel rozdělovány na mukolytika, sekterolytika a sekretomotorika. Mukolytika měnila viskozitu hlenu, sekterolytika stimulovala tvorbu řídkého sekretu bronchiálními žlázkami a sekretomotorika podporovala ciliární funkce. Ukázalo se však, že účinky nejsou izolované a že se jedná spíše o kombinaci všech tří efektů (2). Novější klasifikace rozděluje účinné látky na:

- mukoregulační látky – normalizují složení i objem bronchiálního sekretu (karbocystein, erdostein)
- mukolytika – snižují viskozitu a zvyšují mukociliární clearance (ambroxol, bromhexin, erdostein, N-acetylcystein)
- mukokinetika – zlepšují pohyblivost hlenu a jeho odstraňování (ambroxol, bronchodilatancia, surfaktant)
- expektorancia – vagově a osmoticky zvyšují produkci řídkého hlenu (guaifenesin, salinická expektorancia, emetin)

### Bromhexin a ambroxol

Obě účinné látky jsou si příbuzné, bromhexin je prodrug ambroxolu. Aktivují nespecifické hydrolázy, pomocí nichž rozkládají mukopolysacharidy bronchiálního sekretu, mají sekretomotorický účinek a zvyšují produkci hlenu. K jejich výhodným účinkům můžeme přiřadit snížení adheze hlenu k dýchacím cestám a zvýšení průniku ATB do plicní tkáně. K nežádoucím účinkům pak patří lokální iritace sliznice GIT a aktivace vředové choroby. Vředová choroba je současně kontraindikací užívání bromhexinu i ambroxolu. Bylo přezkoumáváno riziko vzniku alergických reakcí, které sice existuje, ale je velmi malé. U dětí a novorozenců se preferuje užívání ambroxolu.

### Guaifenesin

Látka funguje jako expektorans, anxiolytikum a centrální myorelaxans, což je dáno i jeho centrálními účinky. Centrální působení je spíše na závalu, protože dochází k sumaci sedativních účinků a útlumu. Může způsobit zvracení, vyrážku a zesílení účinků látek s depresivním účinkem na CNS, kontraindikací je vředová choroba. U dětí je registrován od 3 let, ale vzhledem k jeho centrálním účinkům je jeho použití u malých dětí ke zvažování.

### LITERATURA

1. Čáp P, Vondra V, a kol. Akutní a chronický kašel. Mladá fronta Praha 2013, 159 s.

### Karbocystein

Karbocystein je derivátem aminokyseliny cysteinu. Vlastnosti hlenu mění tím, že štěpí disulfidické můstky a ovlivňuje iontové interakce molekul bronchiálního sekretu, čímž zvyšuje produkci řídkého podílu bronchiálního hlenu. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou bolesti hlavy, bronchospasmus, přecitlivělost. Lze ho použít u dětí od 2 let.

### N-acetylcystein

NAC působí týměž mechanismem účinku jako karbocystein. Je donátorem SH skupin, proto je možné ho použít i jako antidota při intoxikaci paracetamolem. Je třeba upozornit na to, že N-acetylcystein snižuje účinnost některých antibiotik. Nežádoucí účinky zahrnují nauzeu, vomitus, přecitlivělost, urtikarii a bronchospasmus. Kontraindikací je stejně jako u karbocysteinu vředová choroba. U dětí je použití možné od 6 měsíců.

### Erdostein

Erdostein je cysteinový derivát, prodrug aktivních metabolitů, u něhož byly prokázány některé výhodné aditivní vlastnosti. Snižuje adhezi gram pozitivních a gram negativních bakterií ke sliznici dýchacích cest a působí synergicky s antibiotickou terapií. Dále snižuje elasticitu a viskozitu hlenu. Normalizuje objem hlenu a nevede k hlenové hypersekreci, což je v rámci mukoaktivních látek výjimečné. Výsledky studie RESTORE (9) prokázaly, že při dlouhodobém podávání erdosteinu v dávce 300 mg 2x denně došlo k poklesu počtu i délky trvání exacerbací CHOPN. Antibakteriální účinek erdosteinu byl potvrzen v registru ERICA (10), jenž sledoval používání antibiotik ve dvou po sobě následujících sezónách u 342 dětských pacientů, kteří v předcházející sezóně 2013/2014 opakovaně užívali dvě a více antibiotik. U těchto dětí, pokud bylo CRP v sezóně 2014/2015 nižší než 40, byl nasazen erdostein jako preventivní lék. Přes 95 % dětí se v této sezóně obešlo bez antibiotické léčby. Z toho lze usoudit, že zřejmě antibiotika nebyla vždy podávána indikovaně a že erdostein má protizánětlivé účinky. Potenciace účinku antibiotik spočívá v lepším průniku

antibiotik do dýchacích cest a zvýšení jejich koncentrace ve sputu. Zvýšení klinické účinnosti u antibiotik bylo prokázáno ve studiích u amoxicilinu, klaritromycinu a ciprofloxacinu. Antiflogistický efekt spočívá ve zmírnění všech projevů zánětu, které v průduškách probíhají, jako je snížení nadměrného prokrvení sliznice, zklidnění a zmenšení jejího otoku, zprůchodnění dýchacích cest a obnovení citlivosti  $\beta_2$  adrenoreceptorů, což přináší zlepšení účinnosti inhalovaných bronchodilatačních léků. Jeho méně častými nežádoucími účinky je pyróza, nauzea, hypersenzitivní reakce. U dětí se může používat při hmotnosti nad 15 kilogramů. Erdostein nebyl testován u těhotných a kojících žen. Erdostein může předepsat praktický lékař, jen na recept je třeba napsat, že si lék hradí nemocný. Je hrazen pouze u vybraných pneumologických diagnóz.

### Ostatní látky používané v terapii produktivního kašle

Z rostlinných přípravků našly v praxi využití léky obsahující slizy jitrocele, proskurníku nebo slézu, silice tymiánu, mateřídoušky, máty a anýzu, saponiny prvosenky, břechtanu, mýdlokoru a lékořice. EMA uzavírá, že pro všechna tato fytofarmaka neexistuje dostatečná evidence a jejich použití je založeno čistě na empirii. Solná expektorancia (kalii iodidum, ammonii chloridum a natrii iodidum) jsou do jisté míry obsolentní, ale mají prověřenou bezpečnost a výhodné použití v pediatrii.

### Shrnutí pro praxi

Na suchý dráždivý kašel je vhodné použít neopioidní periferní antitusikum, které netlumí dechové centrum a nezpůsobuje nežádoucí sedaci pacienta. Na vlhký produktivní kašel je vhodné vybrat mukoaktivní léčivo s dobrým bezpečnostním profilem, které podporuje mukociliární funkce a nevede k hlenové hypersekreci. Výhodou jsou další aditivní vlastnosti, které mohou být odlišné pro různé pacienty (sedace, cesta podání, potenciace účinku antibiotik, protizánětlivý účinek atd.). Kombinace antitusika a expektorancia v jedné dávce je neracionální.

2. Juřica J. Farmakoterapie kašle ve zkratce. Medicína pro praxi 2016; 13(5): 268–274.

3. Codeine for cough and cold: restricted use in children [online] [2015–04–29]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/>

drug-safety-update/codeine-for-cough-and-cold-restricted-use-in-children. Over-the-counter cough and cold medicines for children [online] [2014–12–11]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/over-the-counter-cough-and-cold-medicines-for-children> Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold [online] [2015–04–24]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/codeine-not-be-used-children-below-12-years-cough-cold>

4. Use of Codeine and Dextromethorphan-Containing Cou-

gh Remedies in Children. *Pediatrics* 1997; 99(6): 918–920. Dostupné z: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/99/6/918.full.pdf>

5. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(Suppl. 1): 1–292.

6. Everest CF. In: Remington AE, Morice AH. *Acute and Chronic Cough*. Taylor and Francis Group, New York 2005: 434 s.

7. Catena E. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non productive cough. Comparison with

dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10: 89–96.

8. Lupirini G, et al. Efficacy and safety of levodropropizine and dihydrocodeine on non productive cough in primary and metastatic lung cancer. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 97–101.

9. Dal Negro RW, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(4): 1700711.

10. Koptíva F. Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013–2015 a erdosteinu, aneb co nám řekla „ERICA“. *Vox Paediatricae* 2017; 1.