

# Farmakoterapia kašľa I. časť – antitusiká

Doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Ústav farmakológie, BioMed, Martin

**Kašeľ je jedným z najčastejších symptómov ochorení dýchacích ciest a zároveň častou príčinou, pre ktorú pacient vyhľadáva lekársku pomoc. Kašeľ plní obrannú funkciu pri respiračných a niektorých nerespiračných ochoreniach alebo vzniká pri liečbe inhibítormi ACE. V mnohých prípadoch sa však kašeľ stáva bolestivým, neproduktívnym alebo prechádza do chronického štádia a je škodlivým pre pacienta. Uvedený článok poskytuje základné informácie týkajúce sa patogenézy, klasifikácie kašľa, prehľad a charakterizáciu antitusík používaných v súčasnosti v klinickej praxi.**

**Kľúčové slová:** kašľový reflex, príčiny kašľa, kategorizácia kašľa, antitusiká

## Cough pharmacotherapy part I – antitussive drugs

**A cough is one of the most common symptoms of respiratory diseases and at the same time a common cause, for which the patient finds medical help. Coughing carries out a defensive function of respiratory, certain non-respiratory diseases or arising from the ACE inhibitors treatment. In many cases the cough becomes painful, unproductive or going through a chronic and is harmful to the patient. This article reviews the current understanding of the pathogenesis and classification of a cough as well as reviewing the classes and characterization of antitussive drug currently in clinical use.**

**Key words:** cough reflex, cough etiology, cough classification, antitussive drugs

Prakt. lekár., 2018;8(1):11-15

Kašeľ je dôležitým obranným reflexom a spolu s ďalšími mechanizmami reflexnej alebo nereflexnej povahy sa podieľa na očisťovaní dýchacích ciest. Počas fyziologických podmienok a počas akútneho zápalu dýchacích ciest má kašeľ protektívnu funkciu. Jeho úlohou je očisťovanie dýchacích ciest od hlienu, nečistôt, ako aj cudzích telies. Stimuluje a moduluje ciliárnu aktivitu, bráni pľúcnej aspirácii a zvyšuje vylučovanie sekrétov a cudzorodých častíc z dýchacích ciest. Avšak, ak kašeľ pretrváva dlhý čas, zvyšuje sa jeho intenzita a mení sa jeho charakter, stáva sa neproduktívnym, potenciálne škodlivým pre pacienta.

Pri vzniku kašľového reflexu je dôležitým procesom aktivácia zakončení aferentných nervových vlákien v dýchacích cestách (larynx, trachea, bronchy), ktoré sú nazývané kašľové receptory. Sú to v podstate zakončenia nervových vlákien v sliznici a stenách dýchacích ciest, ktoré reagujú na mechanické, chemické a tepelné stimuly. Aferentné nervové vlákna prenášajú stimuly do centrálnej oblasti regulujúcej kašľový reflex v nucleus tractus solitarius (nTS) (1).

Vo všeobecnosti sa tzv. kašľové receptory delia na tri základné triedy sensorických nervových vlákien:

- zakončenia myelinizovaných A $\delta$  (delta) vlákien označované ako RAR receptory (rýchlo sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia),
- zakončenia myelinizovaných väčšinou A $\delta$  vlákien označované ako SAR (pomaly sa adaptujúce receptory),
- zakončenia nemyelinizovaných C-vlákien (v pľúcach označované ako J receptory).

Rýchlo sa adaptujúce receptory (RAR) sú zakončenia tenkých myelinizovaných A $\delta$  vlákien. RAR sú umiestnené okolo lumenu dýchacích ciest, tesne pod epitelom dýchacích ciest (až 1  $\mu$ m). Najhustejšie sú RAR receptory, zastúpené vo veľkých dýchacích cestách (laryngu, trachey, veľkých bronchoch), najmä v oblasti bifurkácie trachey a vetvenia bronchov. RAR sa líšia od ostatných aferentných nervových vlákien regulujúcich kašeľ výraznejšou citlivosťou na mechanické podnety.

C-vlákna sú veľmi tenké nemyelinizované postgangliové autonómne vlákna, ktoré v dýchacích cestách participujú na vzniku kašľového reflexu, pľúcneho

chemoreflexu, bronchokonstrikcii a regulácii sekrécie hlienu. Zakončenia sú polymodálne, reagujú na chemické aj mechanické stimuly, avšak prah na mechanické podnety je vyšší ako pri RAR a SAR. C-vlákna odpovedajú na chemické podnety exogénneho aj endogénneho pôvodu. Počas rôznych patologických procesov dýchacích ciest, ako je alergický zápal, neurogénny zápal, zápaly bakteriálneho, vírusového pôvodu, vzniká v dýchacích cestách množstvo zápalových mediátorov (histamín, kiníny, tachykiníny, adenosín, prostaglandíny, leukotriény, zápalové cytokíny a chemokíny), ktoré vyvolávajú kašeľ dráždením C-vlákien (2).

SAR sú označované ako pomaly sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia (stretch receptory). SAR sú zakončeniami myelinizovaných vlákien s rýchlosťou vedenia vzruchu 15 – 32 m/s. Nachádzajú sa hlavne na zadnej strane trachey, bifurkácie trachey, v oblasti vetvenia bronchov a v pľúcach až po úroveň alveolárnych duktov. SAR reagujú citlivo na mechanické podnety vznikajúce v pľúcach v priebehu dýchania, a to hlavne na zmeny napätia steny dýchacích ciest. Podľa posledných štúdií SAR nezohrávajú primárnu úlohu v regulácii kašľového reflexu.

Na moduláciu kašľa pôsobia sekundárne, ovplyvnením ostatných obranných reflexov dýchacích ciest, tonusu hladkej svaloviny a jej cholinergickej regulácie alebo centrálnej regulácie dýchania (3).

V bunkových membránach aferentných nervových vlákien a v centrálnych oblastiach regulujúcich kašeľ je kašľová odpoveď regulovaná množstvom klasických receptorov selektívnych pre špecifické neurotransmitery a iónových kanálov. Medzi najdôležitejšie patria opioidné receptory (najmä kašľový  $\mu_2$  receptor), histamínové receptory ( $H_1$  receptor), receptory gama-aminomaslovej kyseliny (GABA), glutamátové N-metyl-D-aspartát (NMDA) receptory atď. Z novších typov receptorov sú to najmä TRP (transient receptor potential) receptory. TRPV1 receptory sú aktivované kapsaicínom a TRPM8 mentolom (4).

### Príčiny kašľa

Najčastejšou príčinou akútneho a subakútneho kašľa sú vírusové a bakteriálne infekcie dolných dýchacích ciest, vyvolávajúce akútnu alebo chronickú tracheitídu, bronchitídu, zápal pľúc a pohrudnice, tuberkulózu pľúc. Akútna tracheitída a bronchitída sú najčastejšie sprevádzané neutíšiteľnými nočnými záchvatmi kašľa. V horizontálnej polohe sa zvyšuje prekrvenie dýchacích ciest a záchvaty kašľa, preto má pacient potrebu uložiť sa do sedu. V prípade vírusových, mykoplazmových a chlamýdiových infekcií dýchacích ciest môže postinfekčný kašeľ pretrvávajúť niekoľko mesiacov (5).

Počas vírusových a bakteriálnych infekcií sa tvoria v dýchacích cestách zápalové mediátory, cytokíny a chemokíny, ktoré dráždia kašľové receptory. Sekundárne je kašeľ stimulovaný ovplyvnením funkcie mukociliárneho klírensu. Zápal zvyšuje sekréciu mukózných žliaz respiračného epitelu, čím dochádza k tvorbe viskózneho, ťažko vykašľateľného hlienu a zároveň môže dôjsť k sekundárnej ciliopatii, zníženiu pohybu riasiniek respiračného epitelu, hromadeniu hlienu v dýchacích cestách, ktorý stimuluje kašľový reflex. Zápalové mediátory zároveň aktivujú respiračný epitel, aktivujú tvorbu ďalších zápalových cytokínov a chemokínov, zvyšujú pre-

krvenie dýchacích ciest a tvorbu edému. Dôležitým faktorom, ktorý môže stimulovať kašľový reflex, je aj zvýšenie kontrakčnej aktivity hladkej svaloviny.

V prípade chronickej rinitídy, sinusitídy a rinosinusitídy hovoríme o syndróme kašľa spojeného s ochoreniami horných dýchacích ciest UACS (upper airway cough syndrome), ktorý je častou príčinou chronického kašľa. Dráždením nosovej sliznice nedochádza priamo k indukcii kašľa, ale uvedený proces zohráva úlohu v modulácii kašľovej odpovede. Dýchacími cestami sa šíria patologické agensy, cirkuláciou sú z oblasti horných dýchacích ciest transportované zápalové mediátory, ktoré v dolných dýchacích cestách dráždia aferentné nervové zakončenia a podieľajú sa na stimulácii kašľa. Pri chorobách horných dýchacích ciest je častou príčinou kašľa tzv. postnasal drip, syndróm zatekania hlienu do hypofaryngu a laryngu po zadnej stene hrtana a hltana (6).

Príčinou kašľa sú aj chronické zápalové choroby dýchacích ciest, chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) a eozinofilné bronchiálne ochorenia (eozinofilná bronchitída, kašľový variant astmy a atopický kašeľ). Pri CHOCHP vedú zápalové a degradačné zmeny v dýchacích cestách k stimulácii kašľového reflexu, chronickému kašľu spojenému s expektoráciou hlienového alebo hlienohnisavého spúta. Vlhký, produktívny, chronický kašeľ sa vyskytuje aj v prípade eozinofilnej bronchitídy. Naopak, pre kašľový variant astmy a atopický kašeľ je charakteristický suchý, dráždivý kašeľ s malou tvorbou spúta. V prípade liečby kašľa sa pri uvedených ochoreniach nevyužívajú antitusiká (7).

Pri nádoroch pľúc je častým príznakom ochorenia chronický, úporný a suchý kašeľ. Intenzita kašľa je vyššia v počiatočných štádiách ochorenia. Neskôr môže dôjsť k adaptácii kašľových receptorov a zníženiu intenzity kašľa.

Ďalšou príčinou vzniku suchého neproduktívneho kašľa môže byť liečba inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), pri ktorej dochádza k dráždeniu kašľových receptorov bradykinínom a substanciou P, ktoré sa kumulujú v dýchacích cestách z dôvodu inhibície ACE. Kašeľ väčšinou začína po-

citom šteklenia v laryngu a prechádza do záchvatov kašľa, ktorý obmedzuje denné aktivity postihnutého jedinca. Kašeľ sa môže objaviť po niekoľkých dňoch podávania, ale aj po mesiacoch liečby. Po vysadení uvedeného liečiva sa stráca v priebehu niekoľkých dní.

Gastroezofágová refluxná choroba (GERD) môže byť dôvodom vzniku chronického kašľa. Mechanizmus vzniku kašľa je komplexný. Aspirovaný refluxát mikroaerosólu kyseliny chlorovodíkovej dráždi dýchacie cesty, žľčové kyseliny a pankreatické enzýmy obsiahnuté v refluxáte poškodzujú tkanivo a následne zápalové mediátory stimulujú zakončenia nervových C-vlákien (8).

V prípade psychogénneho kašľa nie je možné nájsť racionálny mechanizmus vysvetľujúci príčinu kašľa. Psychogénny kašeľ sa často vyskytuje u detí, najčastejšie u dievčat v období puberty. Môže byť prechodný alebo chronický, s minimálnym výskytom v noci. Kašeľ je zvyčajne suchý v podobe krátkeho odkašliavania alebo sa môže podobáť štekavému kašľu, ktorý obťažuje okolie.

### Kategorizácia kašľa

Kašeľ sa z klinického hľadiska delí na niekoľko typov v závislosti od charakteru kašľa, jeho trvania. Podľa dĺžky trvania rozlišujeme:

- **Akútny kašeľ** – trvá menej ako 3 týždne, ustupuje spontánne alebo po liečbe primárneho ochorenia. Príčinou sú najčastejšie infekcie horných a dolných dýchacích ciest, akútna exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby, aspirácia cudzieho telesa, inhalácia cudzorodých látok, pľúcna embólia, kardiálny a nekardiálny edém pľúc, pleuritída a pneumotorax.
- **Subakútny kašeľ** – trvanie je v intervale 3 až 8 týždňov. Často sú príčinou subakútneho kašľa vírusové alebo atypické infekcie dýchacích ciest (mykoplazmové a chlamýdiové).
- **Chronický kašeľ** – trvá dlhšie ako 8 týždňov. Je príznakom závažných ochorení dýchacích ciest (CHOCHP, chronická bronchitída bez bronchiálnej obštrukcie, karcinóm, TBC, bronchiektázie, cystická fibróza atď.), niektorých mimoplúcnych chronických ochorení (chronické zlyhanie srdca,

**Tabuľka 1.** Prehľad registrovaných, hromadne vyrábaných liečivých prípravkov obsahujúcich antitusiká

Liečivá látka	Liečivý prípravok	Jednotlivá dávka	Maximálna denná dávka
Kodeín	Codeín – SLOVAKOFARMA 15 mg Codeín – SLOVAKOFARMA 30 mg	Dospelí a deti od 12 rokov: 15 mg – 30 mg (3 – 4-krát denne)	Dospelí a deti od 12 rokov: 120 mg
Pentoxyverín	STADATUSSIN kvapky STADATUSSIN perorálny roztok	Dospelí a deti od 12 rokov: 20 až 30 mg (3 – 4-krát denne) Deti 2 – 12 rokov: denná dávka rozdelená do 3 – 4 jednotlivých dávok	Dospelí: 120 mg Deti 6 – 12 rokov: 1 – 2 mg/kg telesnej hmotnosti Deti 2 – 5 rokov: 0,5 – 1 mg/kg telesnej hmotnosti
Dextrometorfán	DINAREX 1,5 mg/ml sirup STOPEX na suchý kašeľ 10 mg/5 ml perorálny roztok MUGOTUSOL ROBITUSSIN ANTITUSSICUM ROBITUSSIN JUNIOR	Dospelí a deti od 12 rokov: 30 mg (3 – 4-krát denne) Deti 6 – 12 rokov: 7,5 mg každé 4 hodiny  Deti 2 – 6 rokov: 3,75 mg každé 4 hodiny	Dospelí a deti od 12 rokov: 120 mg Deti 6 – 12 rokov: 45 mg  Deti 2 – 6 rokov: 22,5 mg
Dropropizín	DITUSTAT	Dospelí a deti od 12 rokov: 22 mg (6-krát denne) alebo 44 mg (3-krát denne) Deti 3 – 12 rokov: 22 mg (3-krát denne) Deti 1 – 3 roky: 11 mg (3-krát denne) Deti 6 – 12 mesiacov: 5 mg (3-krát denne)	Dospelí a deti od 12 rokov: 132 mg  Deti 3 – 12 rokov: 66 mg Deti 1 – 3 roky: 33 mg Deti 6 – 12 mesiacov: 15 mg
Butamirát citrát	TUSSICAL STOPTUSSIN STOPTUSSIN tablety TUSSIN SINECOD	Dospelí: 22,5 mg (4-krát denne) Dospievajúci 12 – 18 rokov: 22,5 mg (3-krát denne)  Deti 6 – 12 rokov: 15 mg (3-krát denne) Deti 3 – 6 rokov: 7,5 mg (3-krát denne)	Dospelí: 90 mg Dospievajúci 12 – 18 rokov: 67,5 mg  Deti 6 – 12 rokov: 45 mg Deti 3 – 6 rokov: 22,5 mg
Oxeladín	PAXELADINE 0,2 PERCENT sirup	Dospelí: 10 mg každé 4 hodiny (maximálne 5-krát denne) Deti 30 – 50 kg (približne 10 – 15 rokov): 10 mg každé 4 hodiny (maximálne 3 – 5-krát denne) Deti 20 – 30 kg (približne 6 – 10 rokov): 10 mg každé 4 hodiny (maximálne 2 – 3-krát denne) Deti 15 – 20 kg (približne 30 mesiacov – 6 rokov): 5 mg každé 4 hodiny (maximálne 3 – 4-krát denne)	Dospelí: 50 mg Deti 30 – 50 kg (približne 10 – 15 rokov): 50 mg  Deti 20 – 30 kg (približne 6 – 10 rokov): 30 mg  Deti 15 – 20 kg (približne 30 mesiacov – 6 rokov): 20 mg

GERD). Môže sa vyskytovať ako následok chronickej expozície polutantom, kongenitálnych anomálií alebo liečby inhibítormi ACE. Do skupiny chronickeho kašľa patrí aj psychogénny kašeľ.

Podľa produkcie spúta kašeľ rozdeľujeme na:

- **Suchý neproduktívny kašeľ** – je charakteristický pre infekcie horných dýchacích ciest, pre skoré štádiá infekcií dolných dýchacích ciest, pre intersticiálne pľúcne ochorenia, karcinóm laryngu, faryngu a ezofágu, alergické ochorenia, kašeľ spojený s liečbou inhibítormi ACE, hypertrofiu štítnej žľazy, silikózu stredného stupňa a vniknutie cudzieho telesa do dýchacích ciest.
- **Vlhký produktívny kašeľ** – je spre-vádzaný vykašliavaním hlienového, hlienovo-hnisavého, hnisavého alebo krvavého spúta. Je väčšinou sprievodným symptómom zápalových ochorení respiračného traktu rôznej etiológie.

Chronický kašeľ zatažuje pacienta a znižuje kvalitu života. Často je spojený s poruchami spánku, bolesťami hlavy, vracaním, poruchami prijímania potravy, zachrípnutím, inkontinenciou moču

a stolice, problémami pri vykonávaní pracovných úkonov, sociálnou izoláciou (vyhýbanie sa stretnutiam s ľuďmi, problémy s komunikáciou). Môže však vyústiť aj do závažnejších komplikácií: pretrhnutie svalov, pretrhnutie pľúc (pneumotorax); zlomeniny stavcov a strata vedomia (9).

### Liečba kašľa antitusikami

V prípade manažmentu kašľa podávaním antitusík musíme brať do úvahy základné pravidlá racionálnej farmakoterapie:

- Pri výskyte kašľa je nutné v prvom rade pátrať po primárnom ochorení, ktoré vyvoláva kašeľ, a liečiť kauzálnu príčinu kašľa.
- V prípade dlhodobého podávania antitusík musíme zhodnotiť ako mechanizmus ich účinku, tak aj paletu možných nežiaducich účinkov.
- Podávanie centrálne pôsobiacich antitusík by malo byť krátkodobé a len v prípade suchého dráždivého alebo bolestivého kašľa, ktorý zatažuje pacienta.
- Antitusiká by sa nemali podávať v prípade produktívneho vlhkého kašľa.
- Opioidné antitusiká zvyšujú viskozitu hlienu a môžu spôsobiť sekundárne komplikácie.

- Postinfekčný kašeľ, ktorý pretrváva aj niekoľko týždňov, nie je vždy nutné dlhodobo tmiť podaním antitusík. V priebehu času vymizne spontánne. Uľahčenie odstraňovania a vykašľanie hlienu môžeme zvýšiť krátkodobým podaním bronchodilatancií.
- Kašeľ vyvolaný liečbou inhibítormi ACE, gastroezofágovou refluxnou chorobou, psychogénny kašeľ nie je možné tmiť klasickými antitusikami.

Kombinované súčasné podávanie antitusika s expektoranciom nemá racionálne opodstatnenie. Pôsobením expektorancia dochádza k zníženiu viskozity hlienu, zatekaniu do nižších oblastí dýchacích ciest, zvyšuje sa objem hlienu a je potrebné ho odstrániť z dýchacích ciest vykašľaním.

Prehľad dostupných registrovaných liečivých prípravkov obsahujúcich antitusiká prinášame v tabuľke 1.

### Kodeín

Najstarším zástupcom centrálne pôsobiacich antitusík je kodeín. Kodeín patrí medzi prirodzene sa vyskytujúce alkaloidy izolované z ópia. Kodeín je indikovaný na liečbu dráždivého ne-



produktívneho kašľa rôzneho pôvodu u dospelých a u detí nad 12 rokov. Okrem toho má aj mierny analgetický účinok. Liečba kodeínom by mala trvať čo najkratší čas (optimálne 3 dni). Benefit a riziko dlhodobého podávania by sme mali zvážiť podľa stavu pacienta (10).

Mechanizmus antitusického účinku kodeínu nie je kompletne objasnený. Dominantným mechanizmom pri tlmení kašľa je agonistické pôsobenie na opioidný receptor  $\mu_2$  ( $\mu_2$ ), ktorý je zodpovedný za inhibíciu kašľového reflexu na centrálnej úrovni. Okrem toho kodeín stimuluje aj ďalšie typy opioidných receptorov  $\mu_1$  a  $\kappa$  (kapa), zvyšuje aktivitu inhibičného neurotransmitera gama-aminomaslovej kyseliny (GABA) v CNS a inhibuje excitačné glutamátové NMDA receptory (11).

Kodeín je agonistom opioidných receptorov a môže vyvolávať: miernu eufóriu, sedáciu (od miernej únavy až po somnolenciu), miózu, nauzeu a vracanie, zápchu, spazmus svaloviny žľočových ciest, retenciu moču, vazodilatáciu a kožné reakcie spôsobené vyplavením histamínu z mastocytov. Toxické dávky kodeínu môžu spôsobiť útlm dýchania inhibíciou centier mozgového kmeňa regulujúcich dýchanie. Riziko útlmu dýchania sa zvyšuje pri kombinácii kodeínu s celkovými anestetikami, alkoholom, hypnotikami, sedatívami, počas spánku, u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom, astmou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a *cor pulmonale*. Opioidné účinky kodeínu sú významnejšie u pacientov so zvýšenou aktivitou izoformy cytochrómu P450 CYP2D6 v pečeni, pri ktorej dochádza k zvýšenej tvorbe sekundárneho metabolitu kodeínu morfínu. Potenciál kodeínu na vznik závislosti je relatívne nízky. Tendencia vzniku závislosti môže byť potenciovaná kombináciou s ďalšími liečivami, ktoré stimulujú CNS.

Kodeín v dýchacích cestách znižuje sekréciu serózných žliaz, zvyšuje viskozitu hlienu, môže spôsobiť tvorbu hlienových zátek, zvyšuje riziko astmatických záchvatov u jedincov so zvýšenou reaktivitou dýchacích ciest. Zároveň stimuluje vyplavovanie histamínu z mastocytov, čo môže viesť u hypersenzitívnych jedincov k bronchokonstrikcii (12).

### Pentoxyverín

Antitusikum pentoxyverín sa odporúča na tlmenie suchého dráždivého kašľa u dospelých aj u detí. Presný mechanizmus účinku liečiva nie je úplne objasnený. Pravdepodobne budú za jeho kašeľ supresívne účinky zodpovedné viaceré centrálné, ale aj periférne mechanizmy. Pentoxyverín je antagonistom muskarínových receptorov (typu  $M_1$ ) a agonistom opioidných receptorov  $\sigma$  (sigma) (13). Okrem toho inhibuje napäťovo riadené sodíkové kanály aferentných nervov a má mierny lokálne anestetický efekt. Z hľadiska liečby kašľa je pozitívom jeho mierne bronchodilatačné pôsobenie, ktoré je vyvolané inhibíciou muskarínových receptorov hladkej svaloviny dýchacích ciest. Avšak vyššie dávky liečiva pre parasymptolytické účinky podobné atropínu znižujú sekréciu exokrinných žliaz, vyvolávajú pocit sucha v ústach, mydriázu, zvyšujú vnútroočný tlak, spôsobujú tachykardiu a retenciu moču, agitáciu pacienta a halucinácie. Látka a liečivá, ktoré majú tlmivý sedatívny účinok na centrálny nervový systém (alkohol, benzodiazepíny, antagonisti  $H_1$  receptorov I. generácie, typické neuroleptiká), zvyšujú sedatívny účinok pentoxyverínu a riziko respiračného zlyhania.

### Dextrometorfán (DXM)

V súčasnosti je dextrometorfán (vo forme hydribromidu alebo monohydrátu hydribromidu) často využívaným antitusikom, ktoré tlmí kašeľ pôsobením na regulačné oblasti kašľa v nTS. Bežne sa podáva ako antitusikum dospelému pacientovi a deťom nad 12 rokov. Liečba by nemala trvať dlhšie ako 10 – 14 dní. DXM je súčasťou niektorých liekov určených na tlmenie akútneho kašľa u pediatrického pacienta. Avšak údaje o bezpečnosti DXM u detí sú podložené nízkym počtom klinických štúdií a pacientov v uvedených štúdiách (14).

DXM má široký terapeutický index, a ak je podaný v terapeutických dávkach, predstavuje relatívne bezpečné liečivo. V prípade vysokých jednotlivých dávok (100 – 1 000 mg) však DXM pôsobí ako disociatívny halucinogén účinkom podobný ketamínu. Pravdepodobne je uvedený efekt vyvolaný antagonistickým

pôsobením DXM na glutamátové NMDA receptory. Okrem toho DXM stimuluje opioidný receptor (sigma)  $\sigma_1$  a inhibuje spätné vychytávanie serotonínu a noradrenalinu, čím zvyšuje ich účinok v nervových zakončeniach. Antitusicky aktívny metabolit DXM dextrorfán pôsobí na NMDA receptory inhibične. DXM zvyšuje uvoľňovanie histamínu z mastocytov. Uvedený mechanizmus je zodpovedný za niektoré periférne nežiaduce účinky DXM.

DXM je po perorálnom podaní dobre absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a vrchol plazmatickej koncentrácie dosiahne po 1 – 4 hodinách po podaní. DXM sa metabolizuje v pečeni hlavnou metabolickou cestou O-demetyláciou izoformou cytochrómu P450 CYP2D6. U pacientov so zníženou aktivitou CYP2D6 (tzv. pomalé metabolizátory) alebo pri kombinácii s liečivami, ktoré inhibujú CYP2D6 (fluoxetín, paroxetín), sa zvyšuje plazmatický polčas DXM až na 4 – 8 hodín. Samozrejme, v uvedených prípadoch dochádza k zvýšeniu plazmatických hladín liečiva a výskytu nežiaducich účinkov. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria: angioedém, urtikária, gastrointestinálne ťažkosti, abdominálna bolesť, nauzea a vracanie. Z centrálnych účinkov sú to stavy zmätenosti, insomnia, kŕče a psychomotorická hyperaktivita. Hypnotiká, sedatíva a alkohol zvyšujú centrálnu sedatívne účinky DXM (15).

Vysoké dávky DXM môžu vyvolať halucinácie. Kombináciou DXM s antidepresívami zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI) a inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) sa zvyšuje pravdepodobnosť vzniku tzv. serotonínového syndrómu (horúčka, zmätenosť, agitácia), a preto by sme mali DXM podávať minimálne 2 týždne od ukončenia liečby uvedenými psychofarmakami.

### Dropropizín

Dropropizín patrí medzi najstaršie antitusiká s periférnym mechanizmom účinku, ktorý nie je presne objasnený. Doteraz známe experimentálne štúdie preukázali jeho mierny antihistaminový účinok na  $H_1$  receptor a inhibíciu muskarínových receptorov (16). Podáva sa pe-

rorálne, minimálne sa viaže na proteíny plazmy (11 – 14 %). Jeho biologický polčas je však relatívne krátky, len 1 – 2 hodiny.

Podávanie dropropizínu je indikované na tlmenie dráždivého neproduktívneho kašľa pri faryngitíde, laryngitíde, tracheitíde, akútnej a chronickej bronchitíde, pneumotoraxe a bronchiektázach. Vzhľadom na to, že neexistujú štúdie o jeho bezpečnosti, je kontraindikovaný v gravidite a u detí do 6 mesiacov. Dropropizín prechádza do materského mlieka. Výskyt nežiaducich účinkov je zriedkavý. Môže vyvolať nauzeu, dyspepsiu, vracanie, hnačku, zriedkavo somnolenciu a bolesti hlavy (17).

### Butamirát citrát

Butamirát citrát je v súčasnosti zaradovaný do skupiny periférnych antitusík. Predpokladá sa však, že v jeho mechanizme účinku čiastočne zohráva úlohu aj ovplyvnenie štruktúr regulujúcich kašľový reflex na centrálnej úrovni. Okrem antitusického účinku bol pri butamiráte preukázaný veľmi mierne bronchodilatačný účinok, ktorý sa v súčasnosti vysvetľuje jeho anticholinergickým pôsobením. Avšak pri podávaní butamirátu sa nevyskytujú ďalšie periférne účinky podobné parasympatolytiku atropínu. Po perorálnom podaní má rýchly nástup účinku. Nevýhodou je jeho vysoká väzbovosť na plazmatické proteíny, pretože pri simultánnom podávaní s liečivami s podobnou afinitou môže dochádzať k vzájomným interakciám, jeho vytesňovaniu z väzby z proteínov plazmy, kolísaniu plazmatických hladín a terapeutického účinku. Butamirát sa metabolizuje esterázami v plazme na aktívne metabolity. Podávanie butamirátu počas gravidity a laktácie nie je zhodnotené špecifickými štúdiami. Preto sa nemá butamirát užívať počas prvých troch mesiacov gravidity. Podanie butamirátu v ďalších mesiacoch gravidity by sme mali zvážiť s ohľadom na benefit a riziko

pre matku alebo novorodenca. Nežiaduce účinky sú zriedkavé. Môže sa vyskytnúť ospalosť, nauzea, hnačka a urtikária (18).

### Oxeladín

Oxeladín je ďalšie antitusikum zo skupiny tzv. látok nekodéinového typu. Je registrovaný a používaný v niektorých krajinách Európy. Mechanizmus účinku a farmakokinetické parametre, predklinické údaje o bezpečnosti oxeladínu nie sú jasne definované. Jeho podanie sa odporúča deťom a dospelým pri dráždivom neproduktívnom kašli. Výskyt nežiaducich účinkov je zriedkavý. Okrem gastrointestinálnych a kožných prejavov boli zaznamenané stavy sedácie, ktoré môžu súvisieť aj s možným centrálnym účinkom antitusika.

### Záver

Kašeľ môže vznikáť z rôznych príčin. Je tzv. strážcom dýchacích ciest, ktorý signalizuje ochorenie dýchacích ciest. Môže byť aj symptómom niektorých nerespiračných ochorení. V liečbe kašľa treba v prvom rade pátrať po jeho primárnej príčine. Nesprávne podávanie antitusík môže v niektorých prípadoch maskovať závažné ochorenie. Diskutovanou otázkou je dĺžka podávania najmä centrálnych pôsobiacich antitusík. Podávanie centrálnych pôsobiacich antitusík by malo byť krátkodobé a len v prípade suchého dráždivého alebo bolestivého kašľa, ktorý zťažuje pacienta. Antitusiká by sa nemali podávať v prípade produktívneho vlhkého kašľa. Dlhodobú antitusickú liečbu by sme mali zhodnotiť s ohľadom na benefit a riziko pre pacienta.

### Literatúra

1. Canning BJ. Central regulation of the cough reflex: therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:75-8.
2. Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2006;152:223-242.

3. Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Ando F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2012;7:2-5.
4. Grace MS, Dubuis E, Birrel MA, Belvisi M. Pre-clinical studies in cough research: Role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulmonary Pharmacology & therapeutics.* 2013;26:498-507.
5. Chang AB. The physiology of cough. *Pediatric Respiratory Reviews.* 2006;7:2-8.
6. Niimi A. Structural changes in the airways: Causes or effect of chronic cough? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2011;24:328-333.
7. Nasra J, Belvisi MG. Modulation of sensory nerve function and the cough reflex: Understanding disease pathogenesis. *Pharmacology and Therapeutics.* 2009;124(3):354-375.
8. Issing WJ, Karkos PD. Atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2003;96:477-480.
9. Yousaf N, Lee KK, Jayaraman B, Pavord ID, and Birring SS. The assessment of quality of life in acute cough with the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-acute). *Cough.* 2001;7:4-8.
10. Bolser DC, Davenport PW. Codeine and cough: an ineffective gold standard. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:32-36.
11. Reynolds SM, Mackenzie AJ, Spina D, Page CP. The pharmacology of cough. *TRENDS in Pharmacological Sciences.* 2004;25:569-576.
12. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012:2102-2115.
13. Brown C, Fezoui M, Selig WM, Schwartz CE, Ellis JL. Antitussive activity of sigma-1 receptor agonists in the guinea-pig. *British Journal of Pharmacology.* 2004;141(2):233-240.
14. Yoder KE, Shaffer ML, La Tourneau SJ, Paul IM. Child assessment of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo for nocturnal cough due to upper respiratory infection. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45:633-640.
15. Dicipinigitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ and Page CP. Antitussive Drugs – Past, Present, and Future. *Pharmacological Reviews.* 2014 April;66(2):468-512.
16. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G, Omini C. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol.* 1999;5:143-147.
17. Fraňová S, Šutovská M. Vybrané kapitoly z farmakológie: Farmakoterapia kašľa. 1. vyd. Martin: JLF UK; 2017:85.
18. Faruqi S, Wright C, Thompson R, Morice AH. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirát and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:1272-1280.

### Doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave,  
Jesseniova lekárska fakulta v Martine,  
Ústav farmakológie, BioMed  
Malá Hora 4A, 036 01 Martin  
franova@jfm.uniba.sk