

Mukolytika pro děti v prvních dvou letech života

Na žádost SÚKL ze dne 6.3.2018 bylo vypracováno stanovisko České pediatrické společnosti k léčivým látkám s mukolytickým účinkem u dětí v prvních dvou letech života. Na znění stanoviska se podíleli i odborníci z České společnosti dětské pneumologie ČLS JEP.

Předkládáme odpovědi na otázky položené SÚKL-em :

1. *Jaké je stanovisko Vaší odborné společnosti k současným poznatkům týkajícím se bezpečnosti mukolytické léčby (acetylcystein, karbocystein, erdostein, ambroxol, bromhexin) u dětí mladších 2 let? Spatřuje Vaše odborná společnost poměr přínosů a rizik mukolytické léčby u této pediatrické populace jako pozitivní, či negativní?*

V současné době se látky užívané k léčbě produktivního kašle označují souhrnně jako „mukoaktivní či mukomodifikační“ a zahrnují následující podskupiny léčiv:

- 1) **mukoregulační látky** – modulují hlenovou produkci, příp. mají i protizánětlivé a antioxidační účinky (karbocystein, bromhexin, erdostein).
- 2) **mukolytika** – mění biofyzikální vlastnosti hlenu, tedy snižují viskozitu, někdy zvyšují mukociliární clearance a tím zlepšují průchodnost dýchacích cest či naopak zhoršují kašlací clearance (ambroxol, bromhexin, erdostein, N-acetylcystein).
- 3) **mukokinetika** – zlepšují pohyblivost hlenu a jeho odstraňování, tedy mukociliární i kašlací clearance (ambroxol, hedera saponiny – obsahové látky Břečťanu popínavého, v širším kontextu i bronchodilatancia).
- 4) **expektorancia** – reflexně (vagově) nebo osmoticky zvyšují produkci řídkého hlenu, což indukuje kašlání a zvyšuje jeho efektivitu (guaifenezin, salinická expektorancia, emetin, extrakt z břečťanu).

Již v r. 2008 vydala FDA doporučení, ve kterém udává, že u dětí pod 2 roky věku by se neměla mukolytika s ohledem na nízkou evidenci účinku a bezpečnostní rizika vůbec podávat. Toto doporučení se původně týkalo OTC přípravků, postupně se však rozšířilo i na vyšší věkové skupiny až do 4 let věku. EMA také v přehodnocení bezpečnosti přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin v roce 2015 (EMA/PRAC/800767/2015, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) dospěla k názoru, že u věkové skupiny do 4 let věku rizika použití bromhexinu převažují nad pozitivy a u ambroxolu dokonce i u starších věkových skupin dětí (0-6let).

Aktuální metaanalýzy varují před zvýšeným rizikem paradoxní hypersekrece hlenu u dětí mladších 2 let po podání mukoaktivních látek (acetylcystein, karbocystein) a tím i zvýšení bronchiální hyperreaktivity.

Hydrochlorid bromhexinu je mukolytikum a sekretomotorikum. Nadměrně stimuluje pohárkové buňky, které následně degenerují, a proto by se neměl podávat dětem v prvních letech života. Jiné mukoaktivní substance nebyly u dětí v prvních dvou letech života studovány. Některá mukolytika prokazují i antitusický účinek (ambroxol - anestetický účinek- blokáda sodíkových kanálů neuronů), logicky by neměla být tedy užívána u osob s omezeným kašlacím reflexem jako jsou děti do 2 let věku či osoby s muskuloskeletálním postižením (podobně i guaifenesin). Vybraná mukolytika (ambroxol) navíc působí jako mukokinetika, tedy zvyšují

celkové množství hlenu, a tím se přímo podílejí na u malých dětí nežádoucí hypersekreci hlenu.

Erdostein je v současnosti považován za neúčinnější mukolytikum, jeho efektivitu potvrdila i kontrolovaná klinická hodnocení, která u něho prokázala antioxidační a protizánětlivé působení, zvyšování imunoglobulinu A, lysozymu a laktoferinu v bronchiálním sekretu, snižování přilnavosti bakterií. Efekt erdosteinu byl však také zkoumán u dětí až po druhém roce života (Balli 2007) nebo po dosažení hmotnosti 15 kg.

Závěr: Z pohledu současných znalostí medicíny založené na důkazech rizika podávání mukolytických substancí u dětí pod 2 roky převažují nad možnými přínosy této léčby (N-acetylcystein, karbocystein, bromhexin - paradoxní hypersekrece hlenu). Pacienti ve věku pod dva roky s vybranými chronickými plicními onemocněními (např. s cystickou fibrózou) mohou z této léčby profitovat, ale pouze na základě doporučení lékaře, který individuálně stanoví dávkování i délku léčby.

2. *Pokud poměr přínosů a rizik mukolytické léčby u pediatrické populace do 2 let spatřujete jako negativní, plánuje Vaše odborná společnost vydat v tomto směru nějaké doporučení či stanovisko určené pro odbornou veřejnost?*

Mimo již publikovaných článků v periodících pro pediatrickou veřejnost, které se problematikou kašle u dětí zabývaly, bude Výbor ČPS iniciovat společnost dětských pneumologů k přípravě společného stanoviska k této problematice.

3. *Ztotožňujete se se závěry některých evropských regulačních agentur, že je zapotřebí tyto nové bezpečnostní informace implementovat jako kontraindikaci do SmPC a následně do PIL jednotlivých léčivých přípravků?*

Implementaci informací o poznacích a závěrech autorit v oblasti farmakoterapie u dětí je podle názoru České pediatrické společnosti ČLS nutno po kritickém vyhodnocení prosazovat do informací o léku (SmPC, PIL a dalších). Diskutovaná problematika mukolytik u dětí mladších, než 2 roky by již měla být ukončena a kontraindikace pro tuto věkovou skupinu uvedena v SPC a v příbalové informaci těchto léků na našem trhu.

Literatura:

1. Duijvestijn YC, Mourdi N, Smucny J et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic bronchopulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD003124.
2. Germouty J, Jirou-Najou JL. Clinical efficacy of ambroxol in the treatment of bronchial stasis. Clinical trial in 120 patients at two different doses. *Respiration*. 1987;51 Suppl 1:37-41.
3. Guyatt GH, Townsend M, Kazim F et al. A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92(4):618-20.

4. Balli F, Bergamini B, Calistru P et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. Int J Clin Pharmacol Ther 2007;45(1):16-22.

5. Titti G, Lizzio A, Termini C. A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine (IPSE, Italian Pediatric Study Erdosteine). Int J Clin Pharmacol Ther 2000;38(8):402-7.

6. Chang CC, Cheng AC, Chang AB. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;15;2:CD006088.

7. Arch Pediatr. 2014 May;21(5):461-8..

[Acute cough in infants: impact of national guidelines on medical practices in a French department].

Alauzet F(1), Banide MC(2), Pailhes C(2), Blanc S(3), Montaudié I(4), Piccini-Bailly C(4), Berlioz-Baudoin M(3), Bégassat M(3), Albertini M(3), Giovannini-Chami L(3).

8. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Nov 24;(11):CD001831.

Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings.

Smith SM(1), Schroeder K, Fahey T.

9. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May

Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease.

Chalumeau M(1), Duijvestijn YC.

doc.MUDr Jozef Hoza, CSc

prof.MUDr Jiří Zeman, DrSc

Pozn. Toto stanovisko bylo připravené společně s výborem České společnosti dětské pneumologie ČLS JEP

Praha 29.8.2018