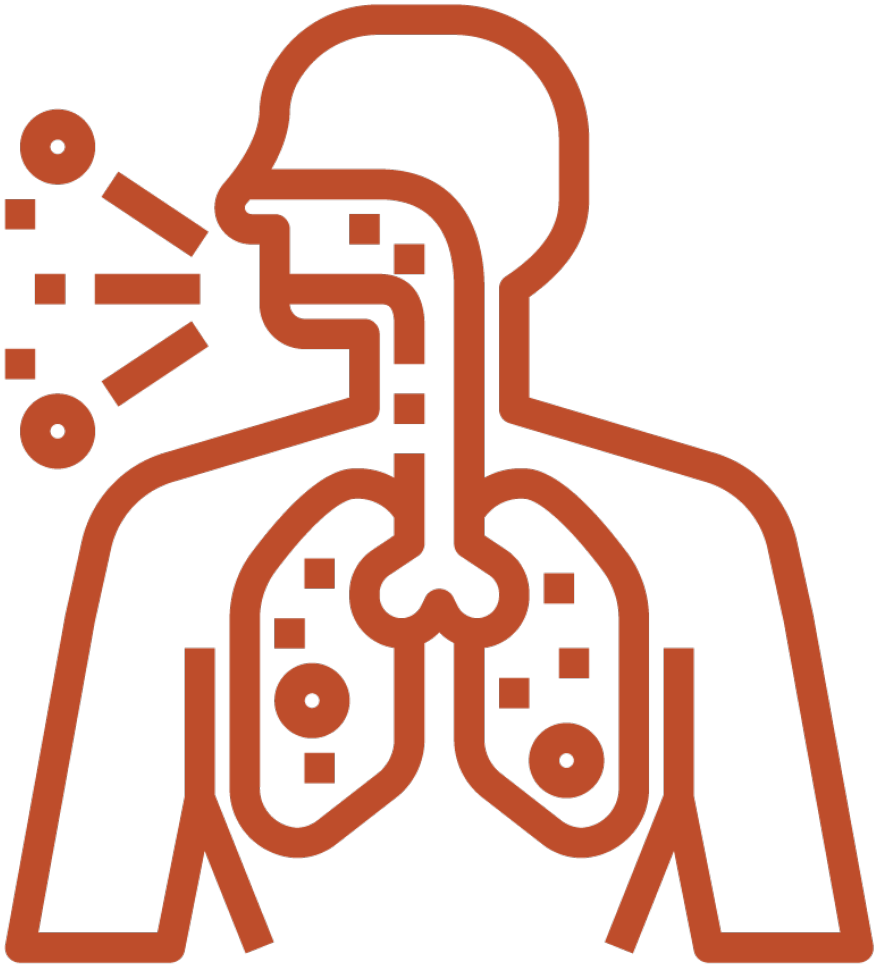
viac článkov

# Mukoaktívne liečivá a ich použitie

Zverejnené: 1. marca 2024 | Autor: PharmDr. Jana Michaličková



Kašeľ je základný obranný mechanizmus, ktorý udržuje dýchacie cesty voľné. Kašeľ je z fyziologických príčin základným obranným reflexom. Receptory pre kašeľ sa nachádzajú v horných aj dolných dýchacích cestách, paranazálnych dutinách, vonkajších zvukovodoch, v bránici, pohrudnici aj perikarde. Tieto receptory reagujú na mechanické, chemické a termické podnety, ale aj na zápalové mediátory (histamín, bradykinín a prostaglandíny) a podráždenie receptorov pľúcnej rozpínavosti. Centrum pre kašeľ je uložené v predĺženej mieche, kam vzruch prenášajú aferentné nervové vlákna n. vagus.

Produkcia hlienu je spojená u laickej verejnosti s prepuknutím ochorenia, ale dá sa označiť za **súčasť nešpecifickej obrannej imunitnej reakcie** v respiračnom trakte. Hlien totiž obsahuje aj imunoglobulín A, defenzín, lyzozým a laktoferín. U zdravých jedincov pomáha hlien predchádzať strate vody a hrá úlohu v odstraňovaní cudzorodých vdýchnutých častíc.

Na druhej strane **hypersekrécia hlienu** je spojená s viacerými závažnými respiračnými ochoreniami. Patofyziologickým dopadom je obštrukcia dýchacích ciest, ktorá vedie k alterovanej výmene dýchacích plynov a limitovanému prietoku vzduchu. U chronických ochorení ako chronická obštrukčná choroba pľúc alebo cystická fibróza je mukociliárna funkcia alterovaná a tento stav vedie k zvýšenému riziku **bakteriálnej kolonizácie**, ktorá je zodpovedná za opakované infekty a exacerbácie.

## Kašeľ z hľadiska dĺžky trvania:

- *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 mimopľúcnych chronických ochorení (chronické zlyhanie srdca, GERD), chronickej expozície polutantom, kongenitálnych anomálií alebo nežiaducim účinkom liečby inhibítormi ACE.

## Nadprodukcia hlienu ako symptóm akútnych a chronických ochorení:

- Akútna bronchiolitída – zápal priedušiek je jednou z najčastejších infekcií dýchacích ciest u malých detí, začína podobnými príznakmi ako bežné prechladnutie, je väčšinou spôsobená RSV vírusom, ale aj rinovírusmi a vírusmi chrípky. U dojčiat často spojená aj s infekciou uší kvôli anatomickým podmienkam Eustachovej trubice, častá je aj reinfekcia kvôli množstvu sérotypov vírusov. Menej častým primárnym pôvodcom sú baktérie, ale môže nastať sekundárna bakteriálna infekcia.
- Chronická bronchitída – je charakterizovaná produktívnym kašľom, ktorý trvá aspoň 3 mesiace v roku, 2 po sebe nasledujúce roky. Ide o jedno z najčastejších civilizačných ochorení. U pacientov je kašeľ spojený aj s dýchavicou a ireverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest v rámci CHOCHP.
- Bronchiektázie – ochorenie, pri ktorom dochádza k ireverzibilnej dilatácií priedušiek stredného a malého lúmenu. Ide o nezvratné poškodenie priedušiek, ktoré sa prejavuje najčastejšie u detí. Normálne zložky steny bronchov sú nahradené fibróznym tkanivom. Môžu byť lokalizované v určitej oblasti alebo difúzne.

Rozlišujeme:

- vrodené bronchiektázie – Williamsov-Campbellov syndróm – chýbanie bronchiálnych chrupaviek, Kartagenerov syndróm, cystická fibróza, tracheobronchomegália,
- získané bronchiektázie – prejavujú sa po chorobách spojového tkaniva (reumatoidná artritída, systémový lupus), pri respiračných fibróznych procesoch (TBC, abscesy, pľúcna fibróza), u detí po čiernom kašli, osýpkach, atypických zápaloch pľúc, pri stenóze – zápalové, nádorové, aspiračné zmeny, aspergilóza, pri alergickej bronchopulmonálnej mykóze,
- bronchiektázie idiopatické – bez spojitosti s inou chorobou, častejšie u žien a nefajčiarov.

- Cystická fibróza je geneticky podmienené ochorenie, ktoré je autozomálne recesívne, prejaví sa len ak sú nositeľmi génu obaja rodičia. Dochádza k mutácii génu na 7. chromozóme. Dochádza k poškodeniu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)* génu*,* ktorý kóduje chloridový kanál. Následkom poškodenia tohto kanála apikálnej membrány buniek je v pote veľa chloridov a sodíka. Následky poškodenia sa neprejavujú len v dýchacích cestách, ale aj v GIT (nedostatočné štiepenie potravy kvôli nedostatočnej sekrécií pankreatických enzýmov) a reprodukčnom systéme. Zvýšená koncentrácia chloridových iónov vedie k resorpcii sodíka, ktorý so sebou strháva aj vodu. Dochádza k dehydratácii hlienu a aj zvýšeniu jeho viskozity. Periciliárna tekutina je u cystickej fibrózy izotonická (fyziologicky je hypotonická), čo narušuje baktericídnu schopnosť a znižuje pôsobenie defenzínov. To vysvetľuje bakteriálnu kolonizáciu. Bakteriálna kolonizácia následne vedie k ďalšej tvorbe hlienu. Vplyvom nedostatočnej sekrécie bikarbonátov je pH slín nižšie a neplní si svoju antimikrobiálnu úlohu.
- Chronická obštrukčná choroba pľúc – je multifaktoriálne ochorenie, ktoré je charakterizované perzistentným obmedzením prietoku vzduchu, ktoré je zvyčajne progresívne a je asociované abnormálne zvýšenou chronickou zápalovou odpoveďou dýchacích ciest a pľúc na inhalačné škodliviny alebo plyny. Toto ochorenie zahŕňa klinické jednotky: chronickú bronchitídu (chronický kašeľ s expektoráciou najmenej 3 mesiace v roku počas 2 alebo viac po sebe nasledujúcich rokov), emfyzém (ireverzibilné rozšírenie dýchacích ciest distálne od terminálneho bronchiolu) a chronickú obštrukciu dýchacích ciest. Obštrukcia dýchacích ciest je progradujúca a prevažne ireverzibilná. CHOCHP treba zvážiť u pacientov s chronickým produktívnym kašľom spojeným s vykašliavaním spúta rôznej konzistencie a dýchavicou, ktorý bol vystavený rizikovým faktorom.
- Bronchogénny karcinóm – u centrálne rastúcich nádorov je kašeľ častým symptómom, jeho charakter je spočiatku neproduktívny, následne prechádza do produktívneho, kašeľ je chronický.

**Patologické stavy spojené s nadprodukciou hlienu**:

- Ciliárne dyskinézie – ciliárny pohyb je narušený poruchou štruktúry cílií, pri primárnych ciliárnych dyskinézach dochádza k dysfunkcii pohybu cílií, častejšie sú však sekundárne ciliárne dyskinézie spôsobené infekciami, alergickým zápalom alebo pôsobením škodlivých látok z ovzdušia.
- Patógeny – aby došlo k úspešnej kolonizácií, musia patogény odolať mukociliárnemu klírensu, narúšať štruktúru respiračného epitelu, spomaliť pohyb cílií a zvyšovať viskozitu hlienu:
    - *influenzae* produkuje cíliotoxické látky, špecifické lipo – oligosacharidy a proteín D spôsobujúce stázu hlienu a deštrukciu cílií a ciliárnych buniek,
    - *Streptococcus pneumoniae* produkuje faktory virulencie: pneumolyzín (cytolyticky pôsobiaci toxín), hyaluronidázu, kapsulárne komponenty, ktoré sú schopné poškodzovať respiračný epitel a znižovať frekvenciu kmitania cílií,
    - *Staphylococcus aureus* produkuje enterotoxín A, ktorý ovplyvňuje frekvenciu kmitania cílií,
    - *Pseudomonas aeruginosa* tvorí toxín pyocyanín a spôsobuje postupné spomalenie frekvencie

kmitania cílií, tento patogén je nebezpečný u pacientov s mukociliárnou dysfunkciou, napr. cystickou fibrózou,
- atypické respiračné patogény *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae a Legionella pneumophila* spôsobujú dlhodobé zvýšenie aktivity kašľových receptorov a poruchu mukociliárneho transportu, kedy chronický produktívny kašeľ pretrváva až niekoľko týždňov,
- RSV vírus – dochádza k výraznej inhibícií mukociliárneho klírensu, znižuje sa pohyb cílií. Tento efekt bol pozorovaný aj pri iných respiračných vírusoch (chrípka, adenovírus). Práve zníženie očisťovacej schopnosti respiračného epitelu v dôsledku vírusovej infekcie je živnou pôdou pre rozvoj sekundárnej bakteriálnej infekcie.

## Mukoaktívne látky

Niektorí autori považujú za všeobecné indikácie podania mukoatívnych látok v najširšom zmysle slova akútne zápaly respiračného systému ako sú akútna laryngitída, tracheitída, bronchitída, pneumónie, ale aj rinosínusitída a otitída, z chronických stavov sú to bronchiektázie, cystická fibróza, chronická bronchitída, exacerbácie CHOCHP.

- *Expektoranciá* – uľahčujú vykašliavanie a odstraňovanie sekrétu z dýchacích ciest, zvyšujú hydratáciu a objem hlienového sekrétu v dýchacích cestách. Patrí sem guajfenezín a hypertonické roztoky NaCl.
- *Mukoregulátory* – znižujú tvorbu hlienu, preto sú efektívne najmä u chorých s jeho nadprodukciou, medzi tieto liečivá sa radia aj makrolidové antibiotiká, anticholinergiká.
- *Mukolytiká* – znižujú viskozitu sekrétu rôznymi spôsobmi zásahov do komplikovanej polymérovej siete sekrétu, prerušujú hlienové glykoproteíny, rozrušujú disulfidické mostíky. Patria sem erdosteín a NAC. Špeciálnou skupinou mukolytík používaných napr. pri cystickej fibróze sú tzv. peptidové mukolytiká, medzi ktoré patria: rekombinantná ľudská DNA-áza I (dornáza alfa), látky deštruujúce F-aktín (gelsolin) alebo inhibujúce vytváranie F-aktínu z G-aktínu a urýchľujúce depolymerizáciu F-aktínu.
- *Mukokinetiká* – mechanizmom účinku mukokinetík je zníženie adherencie hlienu k respiračnému epitelu, stimulujú tvorbu surfaktantu. Patrí sem ambroxol, ale aj bronchodilatátory, ktoré očisťujú dýchacie cesty zvýšením prietoku vzduchu dolnými dýchacími cestami.

Účinky mukoaktívnych látok sú často komplexné a ťažko ich zaradiť len do jednej kategórie, často vykazujú **pleiotropné účinky** – majú antibakteriálny, virostatický účinok, antioxidačný účinok, protizápalový účinok. Mukoaktívne OTC liečivá sú  ambroxol, bromhexín, erdosteín, N-acetylcysteín.

Pri akútnych aj chronických respiračných ochoreniach dochádza k vzplanutiu **oxidačného stresu** spojeným s vyčerpaním prirodzených antioxidačných mechanizmov organizmu. V dôsledku oxidačného stresu dochádza k priamemu poškodeniu membrán, spusteniu patologickej peroxidácie biomolekúl a poškodeniu tkaniva spolu so zvýšením tvorby endogénnych antioxidantov. Dochádza k spusteniu zápalovej reakcie. Organizmus zapája protektívne antioxidačné mechanizmy, kde má najväčšiu kapacitu systému glutatiónu. Viaceré mukoaktívne látky vykazujú antioxidačné vlastnosti a niektoré sú priamym prekurzorom glutatiónu.

**Ambroxol** je aktívnym metabolitom bromhexínu, do klinickej praxe bol zavedený v polovici 60. rokov 20. storočia. Je liečivom s mukolytickým efektom, po perorálnom podaní sa úplne absorbuje s následnou rýchlou a výraznou distribúciou do tkanív. Najvyššia koncentrácia je práve v pľúcach, významne ovplyvňuje produkciu surfaktantu. Svoje pleiotropné účinky dokazuje aj antivirotickým účinkom a znížením schopnosti baktérií tvoriť biofilm.

**N-acetylcysteín** modifikuje reologické vlastnosti hlienu, znižuje adhezivitu patogénnych baktérií a má virostatický efekt. Je použiteľný ako v akútnych, tak aj chronických ochoreniach. Využíva sa aj ako antidotum pri otrave paracetamolom a intoxikácií muchotrávkou zelenou. Je prekurzorom L-cysteínu, a tým aj glutatiónu. Ako prekurzor glutatiónu i vlastným antioxidačným účinkom prispieva k reštitúcii antioxidačnej kapacity organizmu.

**Erdosteín** je derivát aminokyseliny methionínu je rýchlo absorbovaný a metabolizovaný v pečeni na tri aktívne metaboliky (N-thiodiglykolylhomocysteín, N-acetylhomocysteín, homocysteín). Metabolity erdosteínu napádajú disulfidové mostíky viažuce glykoproteíny. Terapeuticky zaujímavou vlastnosťou erdosteínu je aj jeho schopnosť zvyšovať koncentráciu antibiotík v spúte a znižovať adhéziu baktérií na epiteli dýchacích ciest. Baktérie kolonizujú dýchacie cesty pomocou fimbrií, práve narušením ich štruktúry erdosteín znižuje adhéziu na dýchací epitel. Zároveň znižuje schopnosť baktérií tvoriť biofilmy. Zvyšuje aj koncentráciu glutatiónu.