

NOVŠIE LIEKY V TERAPII RESPIRAČNÝCH CHORÔB

Štefan Urban

Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK a FNŠP, Bratislava

V prehľade sú uvedené niektoré novšie liečivá používané v klinickej praxi respiračných chorôb. Zo skupiny β_2 -adrenergických látok sú to formoterol a salmeterol, ktoré majú dlhší až 12 hodinový účinok s menšími nežiaducimi účinkami. Tiotropium, anticholinergický liek, má bronchodilatačný účinok v trvaní až 24 hodín. Ciklezonid má najlepší bezpečnostný profil v porovnaní s inými inhalačnými kortizonoidmi, s výhodným podávaním len jedenkrát denne. Montelukast, ako antagonist leukotriénov, má priaznivý účinok pri podávaní per os počas 24 hodín. Zo skupiny mukolytík je novým liečivom erdosteín, ktorý preukazne inhibuje aj oxidačný stres. Vo všeobecnosti, pokroky v terapii respiračných chorôb boli zaznamenané najmä predĺžením trvania ich účinku, modernou inhalačnou technikou a možnosťou aplikácie per os.

Kľúčové slová: novšie lieky, respiračná terapia, tiotropium, ciklezonid, montelukast, erdosteín, formoterol, salmeterol.

Kľúčové slová MeSH: choroby dýchacieho systému – farmakoterapia; agonisty beta-agrenergické – použitie terapeutické, farmakológia, účinky nežiaduce; antagonisty cholinergické – použitie terapeutické, farmakológia, účinky nežiaduce; bronchodilatanciá – použitie terapeutické, farmakológia; účinky nežiaduce; hormóny kôry nadobličiek – použitie terapeutické, farmakológia, účinky nežiaduce; aplikácia inhalačná; farmakoterapia kombinovaná; antagonisty leukotriénov – použitie terapeutické, farmakológia, účinky nežiaduce; expektoranciá – použitie terapeutické, farmakológia.

Via pract., 2006, roč. 4 (2): 90–93

Úvod

Podobne ako iné oblasti medicíny, aj farmakológia kontinuálne expanduje. Rozvoj molekulárnej biológie veľkou mierou prispel k pochopeniu účinkov liečiv. Respiračné choroby, najmä chronické, majú stúpajúcu incidenciu, ale len málo skutočne nových liečiv je dostupných pre farmakoterapiu, viaceré respiračné choroby majú zahmlenú patogenézu. Väčšina nových liečiv je modifikáciou starších látok s cieľom predĺžiť ich účinok, zmierniť ich nežiaduce účinky, zameriavajú sa na redukciu symptómov a/alebo na prevenciu progresie choroby. Pokúsime sa len sprehľadniť niektoré skupiny liekov, používaných v manažmente ochorení dýchacích orgánov, nebudeme sa zaoberať infekciami a malígnymi chorobami, ktoré sú predmetom iných medicínskych odborov. Sústredíme sa najmä na hlavné liekové skupiny – bronchodilatačné β_2 -adrenergické lieky, anticholinergické látky, protizápalové kortizonoidy, antagonisty leukotriénov a mukolytiká.

Beta 2-adrenergické lieky

Viaceré adrenergicky pôsobiace lieky sú používané pre ich bronchodilatačný účinok, najčastejšie inhalačne alebo inou formou aplikácie (p. o., i. v., s. c.). V roku 1903 sa začal používať adrenalin s. c., od 1940 izoprenalin inhalačne, od objavu 1964 β_2 -špecifického adrenergického účinku Landsom a spol. (7), v Európe zaviedli do liečby astmy – orciprenalin, fenoterol, salbutamol, ktoré sú zaraďované do skupiny krátkodobo účinkujúcich bronchodilatačných liekov (do 6 hodín). Trend v neskoršom období bol vývoj β -adrenergických liečiv s dlhším trvaním účinku a vyššou selektivitou k β_2 -receptorom. V polovici 80. rokov bol v klinických štúdiách aplikovaný formoterol a za-

čiatkom 90. rokov salmeterol s preukázaným efektom počas 12 hodín a bambuterol až 24 hodín.

Široká škála adrenergických liekov sa používa pre ich bronchodilatačný efekt. Vo všeobecnosti sa využívajú na relaxáciu hladkých svalov dýchacích ciest, s úpravou alebo elimináciou obštrukcie dýchacích ciest. Tieto látky sa klinicky využívajú na odstránenie bronchokonstrikcie pri astme, vrátane ponáhrovej astmy, akútnej alebo chronickej bronchitídy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP), bronchiektáziách, cystickej fibrózy a pod.

Mechanizmus účinku

Bronchodilatačný účinok u adrenergických látok je vyvolaný stimuláciou β_2 receptorov lokalizovaných v hladkých svaloch dýchacích ciest. Okrem toho však niektoré adrenergické agensy stimulujú aj α receptory (vyvolávajú vasokonstrikciu a v horných dýchacích cestách dekongesciu) a β_1 -receptory (zapríčiňujú zvýšenú kontraktilitu myokardu a tachykardiu). Stimulácia β_2 -receptorov môže mať tieto klinické účinky: relaxáciu hladkých svalov dýchacích ciest, inhibíciu uvoľňovania zápalových mediátorov a stimuláciu mukociliárneho transportu.

Dlhodobo účinkujúce beta 2- adrenergické liečivá

Vývoj adrenergických látok smeroval od nešpecifických krátkodobo účinkujúcich agensov ako je adrenalin, ku β_2 selektívnym liekom s trvaním účinku 4 až 6 hodín napr. salbutamol, terbutalín, fenoterol. Najväčším obmedzením týchto liečiv bolo limitované používanie pri kontrole nočnej astmy, potreba podávania v menej pohodlnom režime štyrikrát denne (13). Dlhodobo účinkujúce liečivá sa používajú v me-

nej frekventovaných dávkach a ochrania pacientov pred nočnými astmatickými atakmi. Niektoré z týchto bronchodilatancií sa vyrábali vo forme tabliet s postupným uvoľňovaním.

Medzi nové selektívne β_2 -adrenergické lieky patria formoterol a salmeterol s účinkom 12 hodín a bambuterol dokonca s efektom až počas 24 hodín.

Formoterol je analóg katecholamínu s β_2 -selektivitou, pri podaní 12 μ g pomocou tlakového aerosólového dávkovača (metered dose inhaler – MDI), sa ukázal byť účinný do 12 hodín, s udržaním vyššieho objemu usilovného výdychu za 1. sekundu (FEV₁) u pacientov so stabilnou astmou (nad 20 % východiskovej hladiny). V porovnaní so salmeterolom má skorší nástup účinku (už od 5. minúty). Podáva sa dvakrát denne a poskytuje dlhší účinok počas noci u astmatických pacientov. Dlhšie trvanie účinku pri formoterole je spôsobené zvýšením rozpustnosti lipidov, ktorá zlepšuje väzbu s β_2 -receptormi.

Bambuterol je „pro-drug“ terbutalínu, líši sa od iných agensov tým, že aplikovaná forma musí byť konvertovaná v ľudskom tele do aktívneho liečiva. Po podaní 20 mg p. o. zlepšuje obštrukciu počas 24 hodín so zriedkavými nežiaducimi u dospelých pacientov s astmou. Aktívna terbutalínová časť sa vytvára oxidáciou a hydrolyzou. Bambuterol tiež inhibuje účinok hydrolyzy cholinesterázy a to spomaľuje rýchlosť, pri ktorej sa terbutalín tvorí. Trvanie účinku do 24 hodín dovoľuje podávanie jedenkrát denne, večer.

Salmeterol a formoterol reprezentujú novú generáciu dlhodobo účinkujúcich β_2 -selektívnych bronchodilatancií, ktorých farmakokinetika sa líši od krátkodobo účinkujúcich. Hoci nástup účinku v porovnaní so

salbutamolom je neskorší, trvanie účinku je najmenej 12 hodín.

Okrem toho, formoterol i salmeterol majú aj isté protizápalové účinky, ktoré nemajú predchádzajúce krátko pôsobiace β_2 agonisty. Vykazujú určitý inhibičný vplyv na uvoľňovanie zápalových mediátorov, medzi ktoré patria histamín, LTC₄, LTD₄ a prostaglandín D₂.

Dlhodobo účinkujúce β_2 adrenergické lieky stimuláciou receptorov v cievach inhibujú zápalový vzostup vaskulárnej permeability. Taktiež v obmedzenom rozsahu inhibujú infiltráciu zápalových buniek – eozinofilov, neutrofilov alebo trombocytov do pľúc. Tieto liečivá sú indikované pri dlhodobej udržiavacej terapii astmy, ktorá nie je kontrolovaná príležitostne používanými β_2 -adrenergickými látkami a pri prevencii bronchospazmu u pacientov, vyžadujúcich udržiavaciu terapiu pre parciálnu reverzibilnú obštrukciu dýchacích ciest (aj pri CHOCHP) (14, 16). V porovnaní s krátkodobo účinkujúcimi β_2 adrenergickými liečivami však (pre neskorší začiatok) salmeterol nie je vhodný na použitie ako záchranná liečba u pacientov s akútnou exacerbáciou astmy (odporúča sa salbutamol). Hoci dlhodobo účinkujúce bronchodilanciá majú aj protizápalový efekt, nemôžu pri liečbe astmy substituovať inhalačné kortizonoidy alebo iné protizápalové lieky.

Nežiaduce účinky

Adrenergické bronchodilatačné lieky dosahujú terapeutický efekt stimuláciou α , β_1 alebo β_2 adrenergických receptorov, môžu tiež zapríčiniť nežiaduce účinky stimuláciou týchto receptorov. Vo všeobecnosti, termín nežiaduci (vedľajší) účinok poukazuje na iný účinok než je chcený, žiadaný (13). Najčastejšie nežiaduce účinky sú tremor, palpácie, tachykardia, bolesti hlavy, insomnia, vzostup krvného tlaku, nervozita, nauzea, závraty, strata účinnosti (tolerancia, tachyfyaxia), zhoršenie ventilačno-perfúzných pomerov (pokles parciálneho tlaku kyslíka v artériovej krvi – PaO₂), hypokaliemia, CFC indukovaný bronchospazmus. Neskoršie syntetizované adrenergické látky sú viacej β_2 špecifické a sú bezpečné. Vedľajšie účinky sú skôr nepríjemné než nebezpečné a sú ľahko klinicky monitorované (13).

Anticholinergické bronchodilatačné lieky

Anticholinergické látky podávané inhalačne blokujú cholinergicky indukovanú kontrakciu dýchacích ciest. Prototypom anticholinergickej látky je atropín, ktorý sa nachádza vo forme alkaloidu v rastlinách *Atropa belladonna* a *Datura*, ktorý sa od r. 1883 používal v liečbe astmy. Až v 80. rokoch minulého storočia sa výskum intenzívnejšie zaoberal klinickými derivátmi atropínu. Bol to najmä inhalačný bromid

ipratropia, v súčasnosti z tejto skupiny klinicky sú používa ešte bromid *oxitropia* a v ostatných rokoch *tiotropium* (3).

Mechanizmus účinku a indikácie

Cholinergická stimulácia muskarínových receptorov (iritujúcimi aerosólmi, studeným, suchým vzduchom, zápalovými mediátormi) hladkých svalov dýchacích ciest a submukózných žliaz zapríčiňuje bronchokonstrikcii a uvoľnenie hlienov. Anticholinergické látky – atropín alebo ipratropium sú antimuskarínové – kompetitívne blokujú vplyv acetylcholínu na parasymptatických postganglionových efektorových bunkových receptoroch.

Ipratropium (bromid *ipratropia*) podávaný inhalačne spôsobuje bronchodilataciu blokádou cholinergickej kontrakcie, má minimálny alebo žiadny efekt na mukociliárny transport. Je uznávaným liekom najmä pri udržiavacej liečbe obštrukcie pri CHOCHP. Nevýhodou je azda, že trvanie účinku je len 6 hodín.

Tiotropium je dlhodobo účinkujúci bronchodilatačný liek, štrukturálne príbuzný ipratropiu s niektorými selektívnymi vplyvmi na M₁ a M₃ receptory v dýchacích cestách. Vrcholový efekt je medzi 1. – 4. hodinou, s preukazným bronchodilatačným efektom najmenej 24 hodín. Po aplikácii dennej dávky 12 μ g tiotropia sa zaznamenalo zlepšenie parametra obštrukcie – objemu úsilného výdychu za 1. sekundu (FEV₁) viac než po ipratropiu, salmeterole alebo formoterole. Okrem toho znižuje pľúcnu hyperinfláciu, zlepšuje toleranciu námahy, znižuje počet exacerbácií a zlepšuje kvalitu života. Táto dlhodobo účinkujúca látka je atraktívna a bezpečná alternatíva pri liečbe CHOCHP (3) a nočnej astmy.

Hlavnou indikáciou podávania anticholinergík je inhalačná liečba bronchokonstrikcii pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (3, 13, 14, 16). Anticholinergické látky sa považujú za potentnejšie bronchodilatačné látky než β -adrenergiká pri CHOCHP, pretože ovplyvňujú najmä cholinergické mechanizmy. Výhodné sú u niektorých astmatických chorých najmä s nočnými príznakmi, u osôb s psychogénnym pozadím, kde dôležitú úlohu majú vagálne parasymptatické vlákna, u astmatických osôb s výskytom glaukómu, u pacientov s ischemickou chorobou srdca a hypertenziou (13).

Nosné spreje ipratropia sa využívajú na symptomatickú terapiu alergickej a nealergickej rinitídy a pri prechladnutí.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce prejavy po anticholinergikách sú málo početné, môže sa vyskytnúť najmä suchosť v ústach, suchý kašeľ, zriedka bolesti hlavy, závraty, palpácie, rash a bolesti očí.

Inhalačné kortizonoidy

Komplikujúce nežiaduce účinky systémových kortizonoidov sú dávnejšie známe a motivovali výskum na liečebné využitie kortizonoidov v inhalačnej forme. Vedľajšie účinky kortizonoidov sú: potláčanie osi hypofýza – hypotalamus – kôra nadobličiek, imunosupresia, psychické reakcie, katarakta, myopatia, osteoporóza, peptický vred, retencia tekutín a pod. Logické bolo zavedenie inhalačných kortizonoidov s cieľom eliminovať a redukovat nežiaduce účinky vyskytujúce sa s takouto liečbou. Zápal dýchacích ciest (najmä pri astme a CHOCHP) bolo možno ovplyvniť inhalačnými kortizonoidmi od roku 1972, po zavedení beklometazónu do klinickej praxe. Na konci 80. rokov sa začal užívať inhalačný *budezonid*, neskôr v polovici 90. rokov *flutikazón* a v tomto storočí aj *ciklezonid*.

Mechanizmus účinku a indikácie

Kortizonoidy inhibujú viaceré bunky dýchacích ciest zúčastňujúcich sa na zápalovom procese vrátane makrofágov, T-lymfocytov, eozinofilov a žírnych buniek (13). Sú výrazne lipofilné, vstupujú do buniek dýchacích ciest, kde sa spájajú intracelulárnymi glukokortikoidnými receptormi. Komplexný účinok kortizonoidov indukuje génovú expresiu protizápalových proteínov a receptorov a potláča génovú expresiu proinflamačných proteínov. Inhibujú produkciu cytokínov zodpovedných za nahromadenie a migráciu zápalových buniek (eozinofilov, lymfocytov) do dýchacích ciest. Veľmi priaznivý účinok kortizonoidov spočíva aj v tom, že majú schopnosť obnoviť účinnosť β -receptorov po navodení tachyfyaxie pri dlhodobej aplikácii β -adrenergických látok. Zvyšujú stimuláciu β -receptorov zvýšením ich počtu, sprístupnením β -receptorov na povrchu buniek a zvýšenou afinitou receptorov pre β -adrenergické látky (15).

Novšie inhalačné kortizonoidy majú vysoký stupeň topickej protizápalovej aktivity, čím vydláždili cestu pre efektívne používanie s malými systémovými účinkami.

Beklometazón dipropionát bol prvý inhalačný kortizonoid používaný v Európe. Dobré sa vstrebáva cez epitel, ale rýchla inaktivácia zabraňuje systémovej akumulácii. *Budezonid* je topickejší inhalačný kortizonoid s väčšou účinnosťou než beklometazón, alebo flunisolide. Po inhalácii je minimálne metabolizovaný v pľúcach, približne 70 % dosiahne cirkuláciu.

Flutikazón má vysoký lokálny protizápalový účinok, ale aj silnejšiu supresiu osi hypofýza – hypotalamus – kôra nadobličky v porovnaní budezonidom.

Ciklezonid je „pro-drug“ – materská látka, ktorá pôsobením cytosolových karboxylesteráz sa hydrolyzuje na aktívny metabolit desizobutyrylciklezonid, t. j. na desciklezonid (10). Aktivácia cikle-

zonidu v pľúcach umožňuje zacieliť jeho žiaduce farmakologické účinky na prieduškový strom, na alveoly a minimalizovať nežiaduce orofaryngeálne a systémové účinky. Má vysokú relatívnu väzbovú kapacitu na kortizonoindný receptor, inhibuje proliferáciu zápalových buniek i uvoľňovanie zápalových mediátorov ako sú TNF- α , IL4, IL5. Vytváranie vnútrobunkového depa a pomalé uvoľňovanie desciklezonidu spôsobuje jeho prolongovaný protizápalový účinok a umožňuje podávanie len jedenkrát denne. Zabraňuje včasnej a neskorej fáze astmatickej reakcie, znižuje bronchiálnu hyperreaktivitu. Ciklezonid vo funkčných testoch preukázal zlepšenie rannej hodnoty vrcholového expiračného prietoku (PEF) a aj FEV₁ (11). Inhalačný ciklezonid prakticky nemá žiadny vplyv na supresiu endogénnej produkcie kortizolu a na kostný kalciofosfátový metabolizmus.

Ciklenozid má najlepší bezpečnostný profil, s ohľadom nato, že nemá systémové účinky aj pri vysokých denných dávkach. Podávanie je indikované pri liečbe ľahkej až stredne ťažkej astmy nad 18 rokov v jednej dávke 160 μ g, ktorá má byť prednostne večer. Aplikuje sa vo forme aerosólu (MDI), kde je hnacím plynom hydrofluoroalkán (HFA-134a).

Aerosólové kortizonoidy sú indikované pri kontrole astmy, sezónnej alergickej alebo nealergickej rinitídy. Táto liečba je významným pokrokom v manažmente tejto frekventovanej choroby. Považujú sa za najefektívnejšiu dlhodobú terapiu pri ľahkej, stredne ťažkej i ťažkej perzistujúcej astme, sú dobre tolerované a bezpečné pri odporúčanom dávkovaní.

Nežiaduce účinky

Sú minimálne a porovnateľné s placebom. Najčastejšie boli uvádzané „flu-like“ syndróm, rash, bolesti hrdla, hlavy a pod.

Kombinovaná inhalačná liečba kortizonoidmi a β_2 -adrenergickými liekmi

Súčasnú podávanie β_2 -adrenergických liekov a inhalačných kortizonoidov už dávnejšie sa osvedčilo pri liečbe astmy (15). Synergický mechanizmus sa prejavil vo väčšom bronchodilatačnom a protizápalovom účinku. V posledných rokoch sú k dispozícii i fixné kombinácie oboch týchto liekových skupín – budezonid/formoterol a flutikazón/salmeterol (1, 2, 4, 5). Hlavnou indikáciou tejto kombinácie sú perzistujúca stredne ťažká až ťažká astma a CHOCHP v pokročilejšom štádiu s opakovanými exacerbáciami.

V liečbe astmy bol synergický účinok preukázaný signifikantným zvýšením rannej a večernej hodnoty PEF vo fixnej kombinácii v porovnaní s oddelenou kombináciou, nebol však zaznamenaný

rozdiel vo FEV₁, bezpríznakových dňoch a spotrebe krátkodobých bronchodilatancií (4). Kombinovanou terapiou možno dosiahnuť dobrú alebo úplnú kontrolu u významného počtu chorých s astmou, u tých kde choroba bola zle kontrolovaná (1). Taktiež aj znižujú ročný počet exacerbácií vyžadujúcich celkové podanie kortizonoidov. Kombinovaná liečba účinnejšie znižuje spotrebu krátkodobých β_2 -adrenergických liekov a denné a nočné príznaky, než formoterol, salmeterol, flutikazón a budezonid aplikovaných v monoterapii.

U symptomatických pacientov s CHOCHP inhalačné β_2 -adrenergické lieky s dlhodobým pôsobením zlepšujú pľúcne funkcie a kvalitu života, zatiaľ čo inhalačné kortizonoidy znižujú frekvenciu exacerbácií a spomaľujú progresiu choroby. Fixná kombinácia je indikovaná už v menej pokročilých štádiách ochorenia s častými exacerbáciami.

Výhodu kombinovanej inhalačnej liečby kortizonoidmi a dlhodobo pôsobiacimi β_2 -adrenergickými liečivami je aj zlepšený komfort liečby, pretože dovoľuje znížiť počet aplikácií až na 2 x 1 inhaláciu denne.

Antagonisty leukotriénových receptorov

Koncepcia zápalu dýchacích ciest uvádza, že na inflamačnej odpovedi sa zúčastňuje viacero buniek a chemických látok, na ktoré majú vplyv kortizonoidy. V tejto časti uvedieme lieky, ktoré antagonisticky ovplyvňujú mediátory zápalu a/alebo inhibujú vplyv proinflamačných buniek ako sú mastocyty a eozinofily (13).

Spôsob účinku a indikácie

Montelukast a zafirlukast účinkujú na časť zápalového procesu ako antagonisti leukotriénových receptorov. Preventívne pôsobia voči reakciám podieľajúcim sa na zvýšenej reaktivite dýchacích ciest, vaskulárnej permeabilite a sekrécii hlienov po určitých leukotriénoch, ktoré vznikajú lipoxigenázovou cestou, zahrnujúc cysteinylové LTC₄, LTD₄ a LTE₄, ktoré boli v minulosti známe ako „slow-reacting substance of anaphylaxis“, alebo SRS-A. Leukotrieny LTC₄, LTD₄ a LTE₄ pôsobia na receptory v dýchacích cestách, známe CysLT-receptory. Cysteinylové leukotrieny LTC₄ a LTD₄ sú potentnejšie než histamín, zapríčiňujú spazmus bronchov, silnejšie stimulujú sekréciu hlienu, sú aj silnejšie vazodilatátory. Tvorba LTE₄ sa zvyšuje po provokačných podnetoch pri akútnej astme a po aspirínovej astme.

Montelukast je účinná, perorálne aktívna látka s protizápalovými vlastnosťami, ktorá významne zlepšuje zápalové ukazovatele pri astme. Vysokou afinitou a selektivitou sa viaže na CysLT receptor. Je schopný inhibovať bronchokonstrik-

ciu navodenú inhaláciou LTD₄. Vyvoláva bronchodilatáciu v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní a tento účinok je aditívny k bronchodilatácii spôsobenej beta agonistom. V klinických štúdiách montelukast bol účinný pri profylaxii a liečbe chronickej astmy vrátane prevencie denných a nočných symptómov, liečbe astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú. Preventívne pôsobí pri bronchokonstrikcii vyvolanej telesnou námahou. Môže sa užívať aj s inhalačnými kortizonoidmi s aditívnym efektom pri kontrole astmy alebo na zníženie dávky inhalačného kortizonoidu. Montelukast a inhalovaný kortizonoid (napr. budezonid alebo flutikazón) majú aditívne účinky, znižuje dávku kortizonoidu pri udržiavaní stabilizovaného stavu (8, 12, 17). Významne zlepšuje ranný FEV₁, ranný a popoludňajší PEF. Účinok po prvej dávke sa udržal celých 24 hodín, zostal konštantný počas kontinuálneho podávania raz denne v rozšírených štúdiách v trvaní až do jedného roka. Preukazne inhiboval rozsah a trvanie poklesu FEV₁ počas 60 minút po námahe. Výrazne znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a v spúte. Montelukast poskytol účinnú úľavu od symptómov sezónnej alergickej rinitídy – kongescie nosa, sekrécie nosa, kýchanie, svrbenie.

Veľkou výhodou je, že sa užíva per os len jedenkrát denne, večer v dávke 10 mg. U detí sa užíva 4 – 5 mg v žuvacej tabletke.

Zafirlukast účinkuje taktiež ako antagonista leukotriénových receptorov, je to selektívny kompetitívny antagonist LTD₄ a LTE₄, inhibuje astmatické reakcie indukované námahou, studeným vzduchom, alergénom a aspirínom. Orálne formy potláčajú skorú a oneskorenú astmatickú fázu. Podáva sa dvakrát denne.

Nežiaduce účinky

Nepriaznivé prejavy sú mierne, zrovnateľné s placebom – ide zväčša o alergické reakcie, poškodenie pečene, ospalosť, podráždenosť, insomniu, nauzeu a iné.

Mukolytiká

Mukolytiká sú liečivá, ktoré menia reologické vlastnosti spúta, uľahčujú expektoráciu, zvyšujú účinnosť mukociliárneho transportu (6, 13).

Indikáciami na podávanie sú akútne zápaly respiračného traktu – akútna bronchitída, exacerbácie CHOCHP, pneumónie, bronchiektázie, sinusitídy, cystická fibróza, kryptogénna fibritizujúca alveolitída, môžu sa použiť k ochrane pred cytostatickou cystitídou, chemickou pneumonitídou alebo ARDS.

Medzi stále používané mukolytiká patrí *ambroxol*, *bromhexin*, *carbocystein*, *mesna*, *DNA*-za.

Spôsob účinku a indikácie

Nové vedecké práce skúmali možnosti klinických aplikácií najmä N-acetylcysteínu a erdosteínu, u ktorých bol preukázaný inhibičný vplyv na oxidačný stres.

N-acetylcystein štiepi disulfidické väzby glykoproteínov hlienu a zabraňuje ich tvorbe, taktokorurýchľuje mukociliárny transport. Pôsobí ako prekursor glutathionu a tak sa uplatňuje na oxidoredukčné procesy.

Erdosteín je okrem toho „pro-drug“ látka, ktorá účinnosť nadobudne až po metabolickom ovplyvnení v pečeni. Vzniknuté metabolity (predovšetkým metabolit I) úspešne ovplyvňujú reológiu hlienu, znižujú produkciu spúta, zlepšujú aj mukociliárny transport a inhibujú oxidačný stres. Erdosteín má výraznú protizápalovú aktivitu, ovplyvňuje koncentráciu sekrečného IgA, lyzozýmu a laktoferínu v bronchiálnom sekréte. Potlačuje tvorbu prozápalových cytokínov (IL-1 β , IL-6, IL-8 a TNF- α). Má vplyv na potlačenie bakteriálnej kolonizácie dolných dýchacích ciest, zvyšuje účinnosť niektorých antibiotík (amoxicilín, klaritromycín) (6).

Posledné poznatky prehodnotili úlohu mukolytík pri manažmente CHOCHP podľa kritérií „evidence based medicine“ (9). Zistilo sa, že redukujú počet exacerbácií, zmierňujú symptómy, skracujú podávanie antibiotík, prípadne znižujú počet rehospitalizácií, ale nedokážu zásadne zlepšiť funkčné ukazovatele pľúc.

Záver

Pokroky vo farmakoterapii respiračných chorôb v ostatných desaťročiach sú evidentné, boli vyvinuté a v klinickej praxi sú už používané nové skupiny liečiv, bronchodilatanciá s dlhším trvaním účinku (14, 16). Nové liečivá významne zlepšili kvalitu života pacientov, predĺžili dožítie, skrátili hospitalizáciu a rehospitalizáciu chronických chorých, umožnili zlepšiť com-

pliance pacientov. Tieto priaznivé, pozitívne vplyvy boli umožnené najmä predĺžením účinku liečiv, s modernou inhalačnou aplikáciou, niekedy aj podávaním jedenkrát denne s možnosťou perorálnej aplikácie.

doc. MUDr. Štefan Urban, CSc.

Klinika pneumológie a ftizeológie LF UK
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava
e-mail: urban@ruzinov.fnspsba.sk

Literatúra

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
2. Calverley P, Pauwels R, Westbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
3. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once – daily inhalation tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 109: 217–224.
4. Chapman KR, Ringdal N, Backer, V, et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 ug) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhaler. *Can Respir J* 1999; 6: 45–51.
5. Fitzgerald M, Boulet L-P, Follows RMA. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomised, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with and adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005; 27: 393–406.
6. Kolek, V. Současné názory na používaní mukolytik. *Farmakoterapie* 2006; 2: 101–107.
7. Lands AM, et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature (London)* 1967; 214: 597–611.
8. Löfdahl CG, Reiss TF, Lef J, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leucotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroid in asthmatic patients. *BMJ* 1999; 319: 87–90.
9. Moretti M, Bottrighi P, Falladi R, et al. The effect of longterm treatment with erdosteín on chronic obstructive pulmonary disease: The EQALIFE study. *Drugs Expl Clin Res* 2004; 30: 143–152.
10. Nave R, Meyer W, Fuhst R, et al. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 390–393.
11. Postma DS, Sevette C, Martina Y, et al. Treatment of asthma by inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J* 2001; 17: 1033–1038.
12. Price DB, Hernandez, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211–216.
13. Rau JL. Respiratory care pharmacology. St. Louis, Mosby-Year Book 1998; 408 s.
14. Tashkin DP, Cooper, CB. The role of long-acting bronchodilator in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249–259.
15. Urban Š, Votava Z, Křišťálek P. Vplyv beclometazónu na reverzibilitu obštrukcie u chorých s astmou. *Prakt Lék (Praha)* 1986; 66: 384–386.
16. Urban Š. Liečba stabilnej formy chronickej obštrukčnej choroby pľúc. *Lek Obz* 2006; 55: 46–51.
17. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003; 58: 204–211.

Vyženie vám bolesť z hrdla!

Septofort

- potláča nastávajúce príznaky nachladnutia
- pôsobí proti bolesti hrdla
- dezinfikuje ústnu dutinu a hrtan
- je účinný pri zápaloch ďasien a nosohltana
- odporúčame pri stavoch po operáciách v dutine ústnej alebo hrtane
- odporúčame pri prevencii i liečbe aftov
- **Septofort** - pastilky so sviežou mäťovou príchuťou



Liek obsahuje Chlorhexidine digluconas. Liek k vnútornému použitiu. Prečítajte si príbalový leták a poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.



Hľadajte vo svojej lekárni.