

Mukoaktivní medikace u infekčních a zánětlivých onemocnění dýchacích cest

MUDr. Vladimír Koblížek, MUDr. Vratislav Sedlák, Šárka Prachařová

Plicní klinika FN LF UK v Hradci Králové

Tvorba hlenového sekretu a jeho odstraňování z dýchacích cest je důležitou součástí nespecifického obranného systému respiračního traktu. Hlenová retence je obvykle způsobena kombinací hypersekrece a poškozené mukociliární clearance (MC). Během mnoha let došlo ke vzniku velkého počtu vzájemně se překrývajících termínů popisujících léky působící na odstraňování hlenového sekretu. V tomto stručném přehledném článku nabízíme praktický přehled léků ovlivňujících hlen – mukoaktivních léčiv (expektorancia, modifikátory iontového membránového transportu, mukolytika, mukokinetika a mukoregulátory). Vymezení jejich reálné role v péči o nemocné je pak předmětem druhé části našeho souhrnného sdělení.

Klíčová slova: mukoaktivní léky, CHOPN, chronická bronchitida, cystická fibróza, bronchiektázie, pneumonie.

Mucoactive medication in clinical management of pulmonary disorders

The production and clearance of respiratory mucus is a critical defence mechanism of the upper and lower respiratory tracts. Mucus retention is usually due to a combination of hypersecretion and impaired mucociliary clearance. Over the years, a diverse terminology has been used to describe „mucoactive medication“. Some of these terms include expectorants, mucolytic, mucus mobilizers, mucus regulators, mucus modifiers or mucociliary enhancers. Mucoactive drug is the general term for medication used to increase secretion removal or reduce mucus hypersecretion. Expectorants enhance the volume or hydration of respiratory secretions. Ion transport modifiers induce ion and water transmembrane transport. Mucolytics degrade polymers in respiratory mucus. Mukokinetics increase cough efficiency and mukoregulatory drugs reduce the volume of airway mucus. This classification should help us to better develop and evaluate new types of treatment and to direct therapy toward patients. End of this article is intended for practical recommendations for primary care physicians.

Key words: mucoactive drugs, COPD, chronic bronchitis, cystic fibrosis, bronchiectasis, pneumonia.

Interní Med. 2009; 11(12): 539–543

Úvod

Nosem a ústy se do dýchacích cest a plic každého člověka kromě molekul plynů neustále dostávají také četné prachové částice, alergeny, viry, plísňe, bakterie a mnohé další škodliviny, které je třeba průběžně odstraňovat. Navázání těchto škodlivin do ostrůvků vazkého gelu a jejich postupný pohyb (orálním směrem) po povrchu řídkého solu kryjícího respirační epitel je důležitou součástí mukociliární clearance (MC). MC závisí mimo jiné na fyzikálních vlastnostech hlenové dvojvrstvy, interakcích mezi hlenem, ciliemi a v neposlední řadě také na pohybu dýchacích cest. Tvorba a odstraňování hlenu je zcela klíčovou součástí tohoto obranného mechanismu respiračního traktu, jehož dalšími složkami jsou koordinovaná ciliární činnost, efektivní kašel, nespecifická a specifická imunitní funkce sliznice. Mnoho respiračních onemocnění však bývá provázeno patologickou retencí hlenu, obvykle způsobenou různě vyjádřenou kombinací neadekvátní hypersekrece a defektu MC (1–4).

Hlen

Respirační hlen má vlastnosti jak pevné látky, tak tekutiny. Jedná se o tzv. viskózně-elastický

materiál (tzv. non-Newtonovskou tekutinu). Viskozita (vazkost) je z obecného hlediska odpor, jímž tekutina působí proti silám vedoucím k posunu či proudění svých nejmenších částic a ukazuje schopnost materiálu vstřebat aplikovanou energii, je důsledkem molekulární koheze. Viskozita respiračního sekretu je pak odpor projevující se na styčné ploše dvou vrstev tekutiny pohybujících se rozdílnou rychlostí, kdy rychlejší se snaží urychlovat vrstvu pomalejší a naopak pomalejší zpomalit tu rychlejší. Elasticita (pružnost) ukazuje na schopnost látky vrátit se po deformaci vnější silou do původního tvaru, je úměrná schopnosti materiálu uchovat aplikovanou energii (2). Hlenový sekret retinovaný v dýchacích cestách následně může způsobovat různě významnou bronchiální obstrukci. Navíc představuje vhodné medium pro vznik a rozvoj infekce, která sekundárně zánětlivě poškozuje respirační epitel a dále zhoršuje MC.

Mukoaktivní (nejen mukolytická) medikace

Vzhledem k množství preparátů ovlivňujících vykašlávání respiračního hlenu a dostupných na našem trhu není překvapivé, že v terminologii existuje

mnoho vzájemně se do jisté míry překrývajících pojmů. K léčebnému působení na respirační hlen se v současnosti používají expektorancia zvyšující hydrataci a objem hlenů, mukolytika rozpouštějící hlenové polymery, mukokinetika zvyšující efektivitu kašlacího reflexu a rovněž mukoregulační léky zmenšují objem hlenového materiálu. Pojem mukoaktivní léčivo pak můžeme používat jako zastřešující skupinu všech léků zvyšujících odstraňování hlenů a redukcí hlenovou hypersekreci, tento termín je výhodný také proto, že velká část mukoaktivních léků ovlivňuje hlen více způsoby (1, 2, 5). Primární mechanismus účinku je jedním z kritérií, podle kterých lze taxonomicky rozdělovat mukoaktivní skupinu léčiv (tabulka 1).

Expektorancia zvyšují hydrataci a objem respiračního sekretu. Jsou užitečná zejména v případě těžké systémové dehydratace, kdy by se měla kombinovat s adekvátní hydratací. Celosvětově nejvíce používanými jsou perorální guaifenesin a jodidové preparáty. Jejich léčebné působení po orálním podávání se vysvětluje působením na receptory lokalizované v žaludeční sliznici (díky stimulaci vagového nervu) s následným zvýšením produkce respiračního hlenu. Jodidy se navíc po vstřebání ze zažívacího traktu mohou vylučovat

Tabulka 1. Rozdělení mukoaktivní medikace (volně podle 2)

Typ mukoaktivního léku	Další rozdělení	Mechanismus působení	Příklady léku
expektorancia	klasická	↑ hydratace sekretu pomocí vagového gastrického reflexu	guaifenesin, jodidy
	hyperosmolární	↑ hydratace sekretu pomocí osmotické stimulace	hypertonický NaCl, manitol
modifikátory iontového transportu	CFTR aktivátory	↑ přenos Cl ⁻ přes CFTR	genistein, CPX, fenylobutyryát, DAX
	NON-CFTR aktivátory (agonisté)	↑ NON-CFTR transport Cl ⁻	purinergní agonisté (amilorid, UTP)
	genový transfer	náhrada DNA	adenoviry, lentiviry
mukolytika	klasická mukolytika	lýza mucinových polymerů	N-acetylcystein, Na cystenyl
	sacharidová mukolytika	lýza nekovalentních vazeb	heparin, dextran
	peptidová mukolytika	lýza DNA a F-aktinu	alfa dornáza, gelsolin, thymosin
mukokinetika	bronchodilatátory	↑ průchodnosti dýchacích cest	beta-agonisté, ipratropium, tiotropium
	antiadhezivní látky	↓ adhezivitu sputa k epitelu	surfaktant, ambroxol
mukoregulační léky	anticholinergika	↓ vagové stimulace	ipratropium, tiotropium
	protizánětlivé léky	↓ aktivity neutrofilů a zánětlivých mediátorů	glukokortikoidy, indometacin
	makrolidy	protizánětlivý a mukomodulační efekt	erytromycin, claritromycin
	mukomodulační a antioxidační léky	mukomodulace a antioxidační působení	erdosteín, fudosteín

Pozn: Zkratky jsou uvedeny v textu.

do respiračního sekretu a zde přispívá k destrukci mucinové sítě. Ani jeden z těchto preparátů však nezlepšuje ciliární aktivitu ani nemá zjevný antioxidační efekt. Dalšími zástupci této kategorie jsou inhalovaný hypertonický roztok chloridu sodného a manitol, jejichž inhalace může podporovat expektoraci, a to přímým zvýšením hydratace respiračního sekretu. Určité nebezpečí přináší jejich iritační efekt na hladkou svalovinu (možnost vzniku bronchiálního spazmu) a také potenciální riziko inaktivace slizničních antimikrobiálních peptidů. Dříve zmiňovaná podpora expektorace pomocí adekvátní parenterální hydratace je efektivní pouze u výrazně dehydratovaných nemocných v těžkém stavu (například během sepse). Na druhou stranu například hydratace stabilních nemocných s CHOPN nepřináší žádný pozitivní efekt (6, 7).

Inhalačně podávané léky ovlivňující kvalitu respiračního sekretu nemocných s cystickou fibrózou (CF) nazýváme modifikátory iontového transportu: jsou to léky zvyšující schopnost abnormálního CFTR transportovat Cl ionty – tzv. CFTR aktivátory: CPX (8-cyclopentyl-1-3-dipropylxanthin), DAX (1,3-diallyl-8-cyclohexylxanthin), genistein, fenylobutyryát, případně léky podporující iontový transport Cl nezávislý na CFTR – tzv. non CFTR agonisté: purinergní agonisté (například UTP) a amilorid. V experimentální farmakoterapii se lze setkat i s genovým přenosem „zdravého“ CFTR genu do „nemocných buněk“ pomocí virových (AAV – adeno-asociovaný virus, lentiviry) či liposomálních vektorů (1, 8).

Mukolytické léky snižují viskozitu sekretu různými typy zásahů do jeho komplikované po-

lymerové sítě. Klasická mukolytika přerušují hlenové glykoproteiny a rozrušují disulfidické můstky. Existuje mnoho zástupců této lékové skupiny (methycystein, L-ethylcystein a 2-merkaptioethan sulfonát sodný neboli MESNA, N-acetyl L-cystein neboli NAC, N-acetylcystein-lysinát neboli nacystelyn). Také některé nízkomolekulární sacharidové sloučeniny (heparin, dextran) narušují nekovalentní iontové a H⁺ vazby. Pokud jsou sacharidové nízkomolekulární sloučeniny přítomny v bronchiálním lumen (po inhalaci), mohou navíc prostřednictvím osmotického tlaku nasávat tekutinu do hlenu a zvyšovat MC. Sputum nemocných s cystickou fibrózou (CF) obvykle obsahuje velké množství zánětlivých produktů jako například neutrofilní DNA či vláknitý aktin (F-aktin), jejichž spojení s gelovou složkou respiračního hlenu vytváří značně rigidní síť zvyšující vazkost hlenu a zhoršující expektoraci efektivitu nemocných. V tomto případě jsou mukolytickým lékem volby peptidová mukolytika (nepoužitelná u jiných chorob než CF). Prvního zástupce peptidových mukolytik představuje rekombinantní lidská Dornáza I (dornáza alfa). Dalšími jsou pak látky destruuující F-aktin (gelsolin) nebo inhibující vytváření F-aktinu z G-aktinu a urychlující depolymerizaci F-aktinu (thymosin β4) (1, 8).

Mukokinetické léky zlepšují očistu respiračního systému pomocí zvýšení průtoku vzduchu dolními dýchacími cestami, což umožňuje účinnější využití kašlacího reflexu. Dalším mechanismem mukokinetik je snížení adherence (přilnavosti) hlenu k respiračnímu epitelu. První typ působení převažuje u všech bronchodilata-

ně působících farmak (perorálních i inhalačních), druhý je připisován inhalovanému exogennímu surfaktantu či ambroxolu (vedoucímu ke stimulaci endogenní surfaktantové produkce). Některá inhalačně působící bronchodilatační (například salmeterol) mají ještě další pozitivní vliv na MC, a to stimulaci koordinované ciliární aktivity. Nutno podotknout, že dostatečná bronchodilatace je naprosto nezbytnou součástí komplexní mukoaktivní terapie. I když pomocí mukoaktivních léků (jiných výše uvedených léčebných skupin) zvýšíme transportní kapacitu hlenu, nedostatečný průtok vzduchu nám neumožní dostatečnou očistu dýchacích cest. Naopak hrozí vznik retrográdního (kaudálně směřujícího) šíření infikovaného sekretu s progresí hlenové retence a dalšími patologickými následky.

Léky snižující tvorbu respiračního hlenu nazýváme mukoregulačními. Patří mezi ně například některá inhalační anticholinergika (ipratropium, tiotropium) snižující sekreci hlenu bez změny viskozity (tj. bez nežádoucího „zahuštění“). Vzhledem k tomu, že mnoho zánětlivých mediátorů zvyšuje tvorbu respiračního sekretu, či dokonce vyvolává hyperplazii hlenových žlázek, je teoreticky protizánětlivá terapie schopná redukovat objem respiračního sekretu. Hlavním důvodem příznivé odpovědi hlenu na protizánětlivé léky je snížení zánětlivé mediace a povšechná inhibice neutrofilních granulocytů. Glukokortikoidy mají příznivý mukoregulační efekt při perorálním podávání a pravděpodobně i při inhalační aplikaci (není však jasné, zda je klinicky významný). Nesteroidními antirevma-

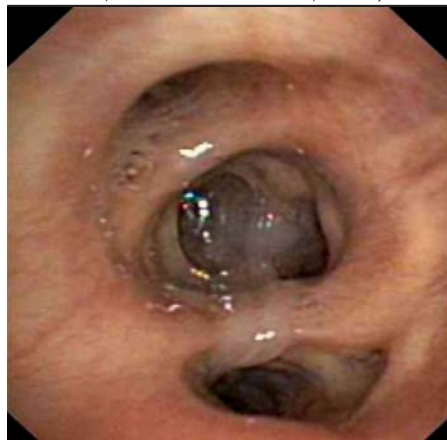
tiky podávanými z indikace mukoregulace jsou v některých indikacích inhalační indometacin (difuzní panbronchiolitida). Určitý inhibiční efekt na neutrofilů byl pozorován také u orálně užívaného pentoxifylinu (nemocní s cystickou fibrózou). Další skupinou mukoregulačních léků jsou makrolidová antibiotika. Jejich mukoregulační efekt je zcela nezávislý na jejich antibakteriálním působení a bývá připisován jejich protizánětlivé potenci (zejména erytromycin a claritromycin). Z dalších léků řazených do skupiny mukoregulatorů bychom neměli zapomínat na erdoestein, fudostein a carbocysteine. Jejich společným jmenovatelem je protizánětlivý a mukomodulační efekt a rovněž antioxidační aktivita (5).

Choroby dýchacích cest a plicního parenchymu a používání mukolytik

Akutní respirační infekce (kromě pneumonií)

Do této skupiny onemocnění patří: běžné nachlazení, akutní rinosinusitida, akutní faryngitida a akutní tracheobronchitida. U většiny dospělých se akutní respirační infekce vyskytují 2–4x ročně, u jinak zdravých dětí se s nimi během roku setkáváme dokonce 6–8x. Všechna tato onemocnění jsou v drtivé většině případů virové povahy (výskyt primárních bakteriálních původců či superinfekcí je v řádu jednotek procent) a jsou léčebně dobře zvládnutelná „pouze“ pomocí symptomatické medikace (analgetika, nesteroidní antiflogistika a dekonstence). Přítomnost respiračního sekretu hnisavého vzhledu v nosní dutině, na tonzylách nebo ve vykašlaném sputu nebývá většinou podmíněna bakteriální infekcí, nýbrž rychle odlučovanými slizničními epitelii spolu s hypersekrecí hlenu. K terapii akutních respiračních infekcí není rozhodně doporučováno povšechné používání antibiotik (i když se tak poměrně často děje – cca ve 40 % případů). Jako tzv. běžné nachlazení (laicky používaný termín – viróza) pojmenováváme klinickou situaci spojenou s nespecifickými respiračními symptomy vycházejícími současně ze všech výše zmíněných lokalit: vedlejších nosních dutin, nosohltanu, hrtanu případně průdušnice, přičemž žádný z nich nedominuje. Obtíže trvají týden (maximálně dva). K jejich léčbě mukolytika (ani jiná mukoaktivní léčiva) nejsou paušálně doporučována. U této diagnózy je poněkud překvapivý i nedostatek důkazů podporujících substituci vitamínu C v této indikaci (9–15). Během dalšího typu respirační infekce – akutní rinosinusitidy – klinicky dominují příznaky postižení nosní sliznice, případně sliznice vedlejších nos-

Obrázek 1. Menší množství vazkého hlenu na karině v horním laloku levé plice u 55leté nemocné s chronickou bronchitidou (tj. s chronickou expektorací bez přítomnosti ventilační poruchy)

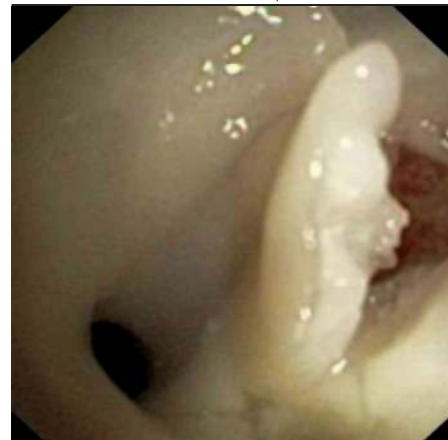


Obrázek 3. Retence hlenu v segmentálním bronchu u 76letého pacienta s aspirační nozokomiální pneumonií

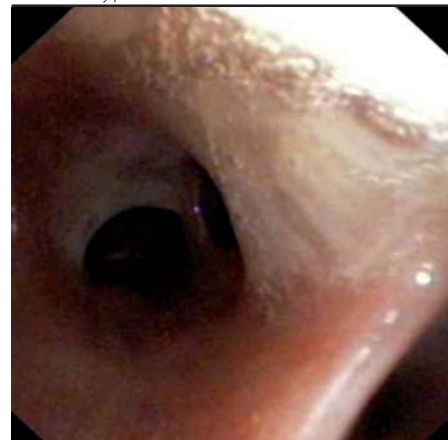


ních dutin (rýma, kýchní, hypersekrece hlenu až hlenohnisu s produktivním kašlem, bolesti čela a jiných částí obličeje, či bolesti zubů). Stejně jako předchozí nosologická jednotka je i rinosinusitida většinou virového původu. Stav obvykle trvá 2–4 týdny. Také v tomto případě je bakteriální superinfekce (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, anaeroby) vzácná a je většinou podmíněna preexistující obstrukcí sinusových ústí (kongenitální, pozánětlivou). Aplikace mukoaktivních léků je doporučována pouze jako možná a doplňková, nikoliv nutná (není obligátní součástí žádných důležitých doporučení) (12, 16). Také akutní faryngitida je spíše virově podmíněným onemocněním, avšak procento bakteriálních faryngitid (zejména *Streptococcus pyogenes* skupiny A) je výraznější (až 15 %). Projevuje se nejčastěji v zimě a na počátku jara jako bolesti v krku, kašel (suchý, posléze produktivní), horečka, bolesti hlavy a bolestivá lymfadenopatie předních cervikálních uzlin. Ani zde se nesetkáváme s obecným

Obrázek 2. 62letý muž po brachyterapii bronchogenního karcinomu s hlenově-nekrotickým povlakem sliznice – kompletně odstraněným během flexibilní bronchoskopie



Obrázek 4. 37letá žena s chronickou obstrukční plicní nemocí (s chronickou bronchitidou a lehkým stupněm obstrukce dýchacích cest), na obrázku patrná hlenová hypersekrece na bronchiální sliznici

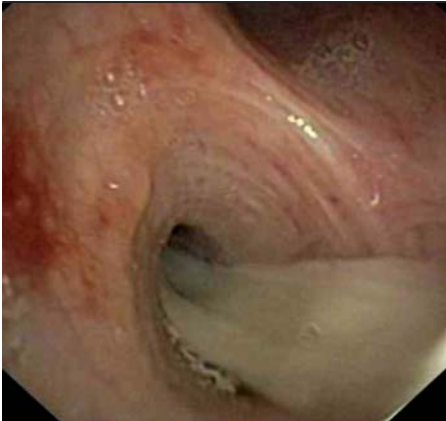


doporučením používat mukoaktivní medikaci. V neposlední řadě do této široké skupiny chorob počítáme akutní bronchitidu (téměř vždy jako virově podmíněný zánět bronchů a trachey) projevující se zejména kašlem (s či bez hlenové expektorace), případně pálovou bolestí za sternem akcentovanou kašláním a hlubokým nádechem, povrchnějším a rychlejším dýcháním s občasnými pocity dušnosti a s pískoty na hrudi (spíše během expira). Kromě nečetných případů pertuse (kašel spíše paroxysmální spolu s posttussigenním zvracením a inspiračními hýkavými fenomény) ani v těchto případech rutinně antibiotika nepoužíváme, stejně tak paušálně nepoužíváme ani žádné mukoaktivní léky. Jejich použití je však možné při obtížné expektoraci vazkého sekretu vzhledu hlenohnisu (9, 10, 17).

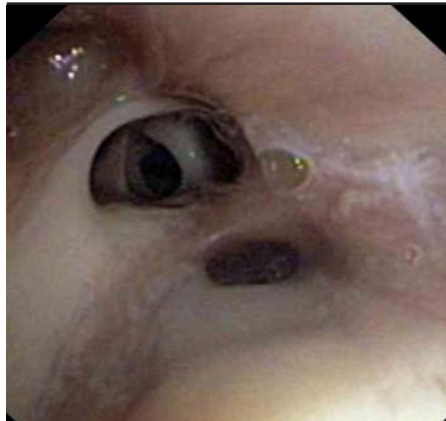
Pneumonie

Pneumonie (akutní zánětlivé postižení respiračních bronchiolů, alveolů a okolního intersticia) všech typů – komunitní, nozokomiální případně

Obrázek 5. Mladý muž s bronchiectáziemi a astmatem s mnohočetnými hlenovými zátkami (při alergické bronchopulmonální aspergilóze) – obrázek ukazuje obtížné bronchoskopické odsávání extrémně vazkého hlenohnisavého materiálu z horního laloku levé plic



Obrázek 6. Vazký hlenohnis na úrovni lobárního bronchiálního větvení u ženy středního věku trpící cystickou fibrózou (bronchoskopie prováděna akutně na JIP během respirační tísně při nových skiagrafických známkách mnohočetných segmentálních atelektáz)



Obrázek 7. 82letá nemocná rok po zavedení tracheálního stentu (Ultraflex®) s menší hlenovou příměsí na povrchu stentu



asociované s nemocniční péčí – jsou poměrně frekventovaným (prevalence 85–150/100 000) a klinicky velmi závažným (mortalita téměř 30/100 000) onemocněním. Klinická definice zahrnuje přítomnost nejméně dvou respiračních projevů (dušnost, kašel, bolest na hrudi, horečka, lokalizované inspirační chropy) spolu s nálezem čerstvého zastínění na skiagramu hrudníku. I přesto, že některé pneumonie mají neinfekční příčinu (inhalace či aspirace škodlivin a toxických látek vč. žaludečního obsahu, alergické, polékové atd.), většina je primárně způsobena infekcí. V terapii pneumonií mají své obligátní místo antibiotika. Role mukoaktivní medikace byla předmětem mnoha studií. Žádná však neprokázala jasný benefit mukoaktivních léků v této indikaci a i zde je můžeme doporučit pouze jako doplněk (11, 18).

Chronická zánětlivá onemocnění dýchacího systému

Chronická zánětlivá postižení dýchacích cest (chronická obstrukční plicní nemoc, bronchiectázie, cystická fibróza, některé typy bronchiálního astmatu) jsou téměř vždy asociována s různě významnými poruchami MC. Defektní mukociliární clearance se vyskytuje i u nemocných s pneumoniemi, plicními karcinomy nebo postižením plicního intersticia. V terénu bronchiální obstrukce způsobuje prodloužení doby, po kterou mohou infekční mikroorganismy a zánětlivé mediátory nepříznivě ovlivňovat funkci a strukturu respiračního epitelu a tím tak ještě více poškozovat všechny složky MC. Vzniká tak bludný kruh retence respiračního sekretu se slizničním poškozením.

Chronická bronchitida

Chronická bronchitida (CHB) je klinický stav, během něhož nemocný dlouhodobě (nejméně

2 po sobě následující roky) kašle, kašel je produktivní a bývá přítomen po většinu dnů během minimálně 3 měsíců v roce. Nejčastěji se s ním setkáváme u kuřáků. Chronickou bronchitidou však mohou trpět i nekuřáci exponovaní dalším typům rizikové inhalační expozice (pasivní kouření, zplodiny z dopravy, průmyslové exhalace, produkty hoření fosilních paliv vč. krbového spalování dřeva, případně nedostatečně větrané kuchyně s plynovým sporákem). Velmi často se kombinuje více rizik. Nejvíce expektorace nemocní popisují ráno (tzv. ranní kuřácký kašel), není to však absolutní pravidlo (kašel někdy přichází v klidu večer či přes den během námahy).

Chronická obstrukční plicní nemoc

Dlouholetá anamnéza chronické bronchitidy představuje určité riziko (nikoliv jistotu) přechodu do tzv. chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). CHOPN je chronické, pomalu progresující zánětlivé onemocnění dolních dýchacích cest a plic způsobené vdechováním inhalačních škodlivin (není tedy pouze chorobou kuřáků). Hlavním patofyziologickým rysem CHOPN (na rozdíl od CHB) je přítomnost bronchiální obstrukce detekovatelná pomocí funkčního vyšetření plic (spirometrie s bronchodilatačním testem).

Klinicky jsou osoby postižené nejprve dlouho zdánlivě zcela v pořádku, později začínají pociťovat zadýchávání během námahy (například při chůzi do schodů či rychlejší chůzi po rovině). Následně cítí v podstatě neustálý nedostatek vzduchu (kolísající dle intenzity námahy) a nakonec nemohou popadnout dech ani při oblákání či jiných běžných denních aktivitách. Většina pacientů s CHOPN (cca 60–70 %) produktivně kašle (tzn. trpí současně přítomnou CHB).

CHOPN může dojít až do fáze, kdy nemocní trvale potřebují kyslíkovou substituci, případně musí používat neinvazivní ventilaci. Nemocných s touto chorobou stále přibývá a roste bohužel i počet nemocných na CHOPN umírajících. Vzhledem k tomu, že v příštích dvaceti letech každý pátý dospělý občan České republiky bude touto chorobou postižen, toto onemocnění se nejspíše dostane na třetí místo ve smutném žebříčku příčin smrti.

S ohledem na dominující expektorační symptomatologii a na nezanedbatelný podíl oxidačního stresu v patogenezi CHB a CHOPN hlavními diagnózami, u kterých se četné farmakologické studie pokoušejí nalézt odpověď, zda mukoaktivní medikace (z velké části rovněž s antioxidačními efekty) může zlepšit klinický průběh a/nebo prognózu těchto onemocnění. Paušální souhlas s používáním mukoaktivních molekul ale nepřinesla žádná z nich. Nemocní s CHOPN jsou však značně heterogenním souborem a tak poněkud jiný pohled nabízí posouzení efektu této léčby v kontextu dominujícího klinického fenotypu. Většina pozitivních výsledků těchto prací totiž prokazuje zřetelný benefit mukoaktivních farmak v případě osob se středně těžkou či těžkou CHOPN, pokud trpí recidivujícími či opakovanými akutními exacerbacemi, a to zejména v nepřítomnosti konkomitantní medikace inhalačními steroidy. Pro tyto účely se používají zejména následující preparáty: ambroxol, N-acetyl-L-cystein, N-acetylcystein, erdostein, fudosteine a carbocystein (5).

Cystická fibróza

Zcela specifickou diagnózou, v minulosti téměř výhradně léčenou pediatrií, je pak autosomálně recesivní onemocnění – cystická fibróza

(CF). Vyskytuje se po celém světě (1:3 300 živě narozených v kavkazské populaci, 1:15 000 u Afroameričanů a 1:32 000 u Asiatů). CF je způsobena mutací genu nacházejícího se na 7. chromozomu. Tento gen kóduje protein nazvaný CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) zodpovědný za náležitý iontový transport sodíku a chloru na apikálním povrchu respiračních epitelů. Do současnosti známe více jak 1 400 různých typů mutací. Většina z nich je zcela raritní, pouze čtyři se pak v celosvětovém měřítku vyskytují s četností > 1 %. Všem osobám s CF jsou však společné respirační příznaky bytostně spojené s povšechným nedostatkem tekutiny na povrchu respiračního epitelu vedoucím k defektní mukociliární clearance s kontinuální akumulací hlenu v dolních dýchacích cestách, bakteriální kolonizací tohoto hlenu, chronickým zánětem respirační sliznice, tvorbou bronchiektázií a celkovým poškozením struktury dýchacích cest a plicního parenchymu. Vzhledem k absenci prokazatelně kurativní terapie CF je hlavním podstatou léčby CF symptomatická péče. Jejím základem je pak nepochybně komplexní péče směřující k omezení bludného kruhu: hlenové retence – infekce – zánětu. Kromě sofistikovaných metod respirační fyzioterapie (flutter, manuální perkuse, autogenní drenáž, využití pozitivního expiračního tlaku aplikovaného pomocí masek, vibrační vesty atd.) využíváme u všech nemocných modifikátory iontového transportu, peptidová mukolytika, případně hypertonický roztok NaCl. Je třeba poznamenat, že jinak běžně používaná klasická mukolytika jsou u osob s CF neefektivní (například NAC). Jedním z důvodů této skutečnosti je to, že nemocní s CF mají v respiračním hlenu pouze minimum mucinu a naopak hodně vazkého hnisu a buňčného detritu (vč. rozpadlých jader). Jako další důležitou součást léčby je třeba zmínit inhalačně (tobramycin, kolimycin) a systémově (pravidelně profylakticky a při zhoršení) aplikovaná antibiotika. Podrobnější popis léčebných intervencí a systému péče u CF výrazně překračuje úzký rámec tohoto přehledového článku (8, 19, 20).

Bronchiektázie

Bronchiektázie jsou chronickým respiračním onemocněním (syndromem) zánětlivě infekční povahy spojeným s opakovanými infekcemi a záněty bronchů a bronchiolů. Tento proces postupně způsobuje lokalizovanou či difúzní permanentní dilataci bronchů. Klinické projevy bronchiektázií zahrnují hlavně kašel s každodenní hojnou expektorací mukopurulentního sputa. Jejich etiologie je značně heterogenní

(po pneumoniích, po aspiracích, sekundárně při cystické fibróze, během některých vaskulitid, jako součást alergické bronchopulmonální aspergilózy, primárně kvůli primární ciliární dyskineze atd.). Přibližně u 1/2 postižených jedinců ale ani podrobným vyšetřením nenalezneme zjevnou příčinu (idiopatické bronchiektázie). Obecná terapie bronchiektázií, kromě kauzálního působení na jejich příčinu a používání inhalačních kortikosteroidů (beklometazonu a flutikazonu), je obdobně jako u CF postavena na respirační fyzioterapii a aplikaci mukoaktivních látek, případně podávání bronchodilatačních (inhalační beta2 mimetika a anticholinergika) farmak. Preferované mukoaktivní preparáty jsou pak perorální ambroxol, erdostein či NAC, inhalační hypertonický roztok NaCl a dostatečná perorální hydratace. Naopak preparáty používané u CF (modifikátory iontového transportu a peptidová mukolytika) nejsou u bronchiektázií vůbec účinné.

Bronchiální astma a idiopatické intersticiální pneumonitidy

Mukoaktivní léčiva nepatří do doporučované péče o nemocné s běžnými fenotypy bronchiálního astmatu (AB). Pouze osoby s kombinací AB + CHOPN případně AB + bronchiektázie mohou mít určitý benefit z mukoaktivní léčby. Je však nutné zmínit obecné riziko bronchospazmu vyskytující se i u zcela „moderních“ mukolytik (NAC). NAC je naopak poměrně bezpečnou a snad i efektivní složkou kombinované léčby u nemocných s kryptogenní fibrotizující alveolitidou (velmi závažnou formou idiopatické intersticiální pneumonitidy). Je zde doporučována ve vyšších (3x600 mg) dávkách, než se běžně podává z mukolytické indikace.

Závěr

Mukoaktivní medikace je nezbytná u osob trpících bronchiektáziemi nebo cystickou fibrózou. Velmi potřebná se jeví i u nemocných se středně těžkou či těžkou CHOPN, zejména pokud trpí recidivujícími či opakovanými akutními exacerbacemi, a to hlavně v nepřítomnosti konkomitantní medikace inhalačními steroidy. Mukoaktivní léky také doporučujeme u operační retence vazkých hlenů (například po hrudních resekcích pacientů s expektoracním fenotypem CHOPN). Vždy je vhodné kombinovat mukoaktivní medikaci s komplexní respirační fyzioterapií. NAC je navíc jedním z mála alespoň částečně efektivních farmak při kryptogenní fibrotizující alveolitidě. Ve všech ostatních indikacích není podávání mukoaktivních látek zahrnuto do obecných doporučení a je spíše

doplňkem základní léčby indikovaným při výskytu velmi vazkého hlenu (málo efektivně či značně bolestně odstraňovaného spontánním kašlem) (5, 11).

Práce byla podporována IGA MZ ČR (NR 8407–4/2005) a VZ MZ 000179906.

Literatura

1. Koblížek V, Tomšová M, Lánský M, Salajka F. Mukoaktivní léky stručný přehled. *Stud Pneumol Phthiseol* 2007; 1: 18–25.
2. Rubin BK. Taxonomy of Mucoactive Medications. In: Rubin BK. *Therapy for Mucus-Clearance Disorders*. New York: Marcel Dekker, 2004: 129–145.
3. Wanner A, Salathe M, Ofordan TG. Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1868–1902.
4. Cloutier MM. Nonrespiratory functions of the lung. In: Cloutier MM. *Respiratory Physiology*. Philadelphia: Mosby, 2007: 163–182.
5. Koblížek V. Erdostein. *Farmakoterapie* 2007; 4: 339–348.
6. Daviskas E, Anderson SD, Brannan JD, et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur Respir J* 1997; 10: 2449–2454.
7. Wills PJ, Hall RL, Chan WM, Cole PJ. Sodium chloride increases the ciliary transportability of cystic fibrosis and bronchiectasis sputum on the mucus – depleted bovine trachea. *J Clin Invest* 1997; 99: 9–13.
8. Vávra V, et al. Cystická fibróza. Praha: Grada Publishing, 2005.
9. Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 955–1035.
10. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1385–1465.
11. Douglas RM, Hemila H, Chalker E, et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: Ab000980.
12. Hart AM. An evidence-based approach to the diagnosis and management of acute respiratory infections. *J Nurse Pract*. 2007; 3: 697–711.
13. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Ther*. 2002; 24: 1987–1997.
14. Monto AS, Fendrich AM, Sarnes MW. Respiratory illness cause by picornavirus infection: a review of clinical outcomes. *Clin Ther*. 2001; 23: 1615–1627.
15. Tomii K, Matsumura Y, Maeda K, et al. Minimal use of antibiotics for acute respiratory tract infections: validity and patient satisfaction. *Intern Med*. 2007; 46: 267–272.
16. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis management of streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 113–125.
17. Kašák V, Koblížek V. Naléhavé stavy v pneumologii. 2. vydání. Praha: Maxdorf 2009: 343–381.
18. Kolek V. Pneumonie – diagnostika a léčba. Praha: Triton 2003.
19. Fila L. Akutní stavy u nemocných s cystickou fibrózou. In: Kašák V, Koblížek V. *Naléhavé stavy v pneumologii*. 2. vydání. Praha: Maxdorf 2009: 279–286.
20. Vávra V, Bartošová J, Fila L. Current treatment of cystic fibrosis. *Klin Farmakol Farm*. 2007; 21.

MUDr. Vladimír Koblížek

Plicní klinika FN LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
koblizek@fnhk.cz

