

MUKOLYTIKA – LÉKY NEJEN PROTI KAŠLI

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.

Klinika plicních nemocí a tbc, FN a LF UP, Olomouc

Práce se zabývá současným postavením různých skupin mukolytik v léčbě respiračních zánětů. Mukolytika lze rozdělit na léky potencující efekt surfaktantu (deriváty bromhexinu), thiolové látky štěpící SH skupiny mucinů a enzymatické působky. Kromě ovlivnění reologie hleny jsou uvedeny základní účinky, jako je antioxidační, protizánětlivý a antibakteriální efekt. Práce zdůrazňuje současný význam mukolytik dle platných klinických doporučení léčby chronické obstrukční nemoci (CHOPN). Jsou komentovány nové multicentrické studie, které přinesly další zajímavé informace o ovlivnění CHOPN ve vztahu k počtu exacerbací, trvání symptomů a zlepšení plicních funkcí. Je hodnocen také vliv na kvalitu života a ekonomický dopad léčby. Práce zdůrazňuje pohled na mukolytika prismatickým medicíny podložené důkazy. **Klíčová slova:** mukolytika, oxidační stres, respirační záněty, chronická obstrukční plicní nemoc.

Med. Pro Praxi 2006; 2: 62–67

Lékař velmi často stojí před problémem klinického významu kašle u různých typů akutních nebo chronických respiračních zánětů, ale i nádorů, kardiologických nebo psychiatrických patologických stavů. Je třeba vyloučit vedlejší reakce na léky, působení výparů a inhalačních toxinů, gastroesofageální reflux a další příčiny. Jde tedy o neobvykle širokou škálu nemocí s velmi odlišnou závažností. Před použitím některého z možných xenobiotik by měla předcházet diferenciálně diagnostická rozvaha a výběr nezbytného odborného vyšetření. Je nutno odlišit kašel akutní od chronického, zvážit charakter expirace a všech okolností, které kašel mohou vyvolávat (19, 20). V léčbě kašle přetrvává ještě mnoho nejasných a často protichůdných názorů. Je třeba dodržovat racionální přístup a při léčbě tohoto zdánlivě banálního problému vycházet ze správně rozpoznané příčiny (22). Některé z dříve používaných léků nesplnily očekávání a jejich podávání je hodnoceno spíše jako tradiční než vědecky podložené, naopak jiné látky prokázaly svůj význam. Cílem léčby již není jen kašel tlumit, změnit reologické vlastnosti hlenu nebo usnadnit odstraňování sputa z dýchacích cest, ale komplexně působit na příčinu onemocnění.

Mezi léky ovlivňující kašel patří především mukolytika. **Moderní mukolytika s antioxidačním účinkem** zvyšují efektivitu mukociliárního transportu, tlumí také oxidační stres, snižují adhezi bakterií a ovlivňují účinek antibiotik. Výsledkem léčby je symptomatická úleva u zánětlivých stavů, snížení počtu exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), zlepšení kvality života a očekává se také zlepšení plicních funkcí (30). Kromě uvedeného našla mukolytika uplatnění v řadě jiných indikací a právě u těchto látek došlo v poslední době ke změně pohledu na hodnocení jejich významu.

Běžně používanými léky u různých typů kašle jsou také **antitusika**, která ovlivňují práh kašlacího reflexu. U CHOPN s produktivním kašlem je však nelze doporučit ani k potlačení nočních potíží. Při útlu-

mu kašlacího reflexu dochází k hromadění sekretu v dolních dýchacích cestách, což má při hypersekreci nepříznivé důsledky pro další rozvoj nemoci.

Expektorancia jsou z vědeckého pohledu prakticky obsolentní lékovou skupinou, přesto se doposud někdy podávají formou různých sirupových směsí nebo roztoků. Byla doporučována k usnadnění kašle a urychlení transportu hlenu. Mechanismus účinku byl vysvětlován reflexním zvýšením hlenové sekrece prostřednictvím vagového reflexu ze žaludku. Předpokládalo se i zvýšení ciliární aktivity, což novější práce nepotvrdily (31). Do této skupiny patřily mimo jiné tradiční látky obsahující jód nebo guaifenesin.

Současná mukolytika

Indikacemi k podání mukolytik jsou v nejširším slova smyslu akutní záněty respiračního traktu jako akutní bronchitida, exacerbace CHOPN, pneumonie, ale i sinusitida a otitida. Z chronických stavů jsou to bronchiektázie, stabilizovaná CHOPN, cystická fibróza. Méně doložené byly účinky u kryptogenní fibrotizující alveolitidy a plicní alveolární lipoproteinózy. Kromě respiračních zánětů je možné mukolytika také použít k ochraně před cytostatickou cystitidou, chemickou pneumonitidou nebo ARDS. Některá se podávají jako antidota nebo se zkouší jejich význam v chemoprevenci maligních nádorů u rizikových populací. Léky se aplikují perorálně, inhalačně, méně často intravenózně, intramuskulárně nebo intranazálně, vzácně rektálně. Většina mukolytik byla testována již před více než patnácti lety a jejich skutečné účinky nelze doložit moderními farmakologickými studiemi. Novější vědecké práce o možnostech klinické aplikace se týkají jen N-acetylcysteinu a především erdoisteinu. Mezi stále používaná mukolytika patří také ambroxol, bromhexin, carbocystein, mesna a DNA-áza, která jsou uvedena rámcově v chronologickém pořadí uvedení na trh.

Hydrochlorid bromhexinu je látka získaná z indického keře *Atharoda vasica*, která byla u nás

dlouho nejoblíbenějším mukolytikem. Stimuluje sekreci surfaktantu prostřednictvím stimulace pneumocytů typu II. Surfactantu usnadňuje odstraňování hlenových plaků ulpívajících na bronchiální sliznici. Hydrochlorid bromhexinu je znám především jako lék s mukoregulačním účinkem, který spočívá v ovlivňování produkce, vlastností a pohybu sekretu v respiračním ústrojí. Hydrochlorid bromhexinu zředí viskózní sekret dýchacích cest, aktivuje řasinkový epitel a zvyšuje frekvenci pohybu cilií. Tímto mechanismem zvyšuje bronchiální clearance – transport cizorodých aspirovaných částic a mikrobů orálním směrem. Kromě zvýšení produkce sekretu a normalizace viskozity hlenu je stimulována tvorba fosfolipidového filmu, který je uložen mezi vrstvami solu a gelu. U patologických stavů se tak upravuje činnost transportního dopravníku řasinek.

S hydrochloridem bromhexinu bylo provedeno velmi málo studií, které by obstály ve světle dnešních požadavků na medicínu podloženou důkazy. Prakticky neexistují studie u populace pacientů s dobře definovanou CHOPN, ale pouze studie s chronickou bronchitidou. Tato látka se používá v léčbě akutních i chronických nemocí plic a dýchacích cest spojených s poruchami tvorby a transportu hlenu (15). U nás známe firemní názvy léků **Bromhexin**, **Bronchosan** a **Paxirasol**. Kontraindikován je u akutní vředové choroby. Podává se perorálně 3x denně v dávce 8 až 12 mg nebo inhalačně 4 mg v objemu 2 ml 2x až 3x denně.

Hydrochlorid ambroxolu je látka izolovaná chemickou úpravou. Chemicky se jedná o trans-4-/(2-amino-3,5-dibromobenzyl) amino/cyklohexanol hydrochlorid. Mezi ostatními deriváty vasicinu se tato substance osvědčila pro svou dobrou snášenlivost a výrazný průnik do plic, při němž se dosahuje 16krát vyšších koncentrací v plicích než v krvi (22). Vlastnosti hydrochloridu ambroxolu byly prověřovány pokusy na myších a jiných zvířecích modelech, dále na zdravých dobrovolnících i na pacientech s plicními chorobami. Kromě mukolytického účinku zvyšuje hyd-

rochlorid ambroxolu sekreci povrchově aktivních substancí v plicích. Zdá se, že primárním účinkem ambroxolu je stimulace pneumocytů typu II v jejich produkci surfaktantu. Většinu uvedených účinků lze vysvětlit tímto mechanismem s vědomím zásadního významu surfaktantu v mnoha funkcích plicních alveolů i bronchiálního epitelu. Základní funkcí surfaktantu je stabilizace alveolů a jejich ochrana před kolabováním. Tato vlastnost se nazývá antiatelektatický efekt. Ambroxol také akceleruje zrání pneumocytů typu II a může vyvolat zvýšení jejich počtu. Znamená to, že vztah hydrochloridu ambroxolu a surfaktantu je komplexní, přičemž metabolická nebo imunologická reakce určující účinky ambroxolu není známa. Zatímco u myši, kterým byl podáván ambroxol, došlo prokazatelně k vzestupu koncentrace fosfolipidů surfaktantu v alveolárních makrofázích, u nemocných s chronickou bronchitidou nebyl tento efekt popsán. Předpokládaný antimikrobiální účinek léku byl vysvětlován opsonizačním efektem surfaktantu, který usnadňuje navázání bakterií k povrchu mikrofágů, a také ochranou respiračního epitelu před kolonizací bakteriemi, jako jsou *S. pneumoniae* a *H. influenzae*. Tyto bakterie adherují v místech s prořídlym řasinkovým epitelem pomocí vazby svých proteinů a epiteliálních glykokonju-

gátů. Uvažuje se o možnosti ovlivnění této vazby. Další uplatnění má antioxidační mechanismus. Působení ambroxolu v tomto smyslu („scavenging“ efekt) byl doložen studiemi hodnotícími ochranný vliv před rozvojem plicní fibrózy po bleomycinu nebo paraquat (11). Ambroxol má vztah k funkcím záneřlivých buněk, když aktivuje především makrofágy a jejich fagocytární schopnosti. Zvyšuje sérové hladiny i koncentraci v hlenu u řady antibiotik (amoxycilin, ampicilin, erytromycin, cefalosporiny, rifampicin atd.) (13). Tento efekt nebyl uspokojivě vysvětlen. Uvažuje se o lepším průniku do bronchiální sliznice při nižší viskozitě hlenu, urychlení pasivní difuze nebo specifických transportních mechanismů. Některé studie ukázaly možnost snížení hyperreakivity u pacientů s astmatem.

Existují otevřené i randomizované, placebem kontrolované studie u nemocných s chronickou bronchitidou, u nichž dlouhodobé podávání ambroxolu vedlo ke snížení exacerbací. Stav pacientů ve studiích však nebyl definován dle dnešních kritérií pro CHOPN. Z uvedených studií se dá odvodit, že účinky ambroxolu mohou zlepšit kvalitu života nemocných s chronickou bronchitidou, bronchiektáziemi a u akutních plicních infekcí s nutností podávání antibiotik. V dlouhodobém podávání může u chronických stavů s poruchami tvor-

by a transportu hlenu profylakticky chránit před další exacerbací infekce. Při recentní infekci může zlepšit efekt antimikrobiální léčby. Ambroxol může být podáván i u stavů s nedostatečnou tvorbou surfaktantu, jako je ARDS, silikóza, některé typy syndromu spánkové apnoe. Většinou jde o účinky, které nebyly podpořeny seriózními studiemi.

Komerčně se vyrábí *Mucosolvan*, *Ambroxol AL*, *Ambrobene*, *Ambrosan*, *Bronchoprant*, *Halixol*, *Solvolan*, *Mucosin* a *Neo Bronchol*. Kromě akutní vředové choroby a vzácné alergie nemá téměř žádné omezení v podávání. Kontraindikací může být jen alergie na hydrochlorid ambroxolu nebo na přídatné ingredience. Lék je velmi dobře snášen. Vedlejší účinky, jako žaludeční nevolnost, zvýšená teplota, dušnost a kožní alergie, jsou velmi vzácné. Podává se perorálně v dávce 30 mg 2x až 3x denně, retardovaná forma (75 mg) 1x denně. Tytéž dávky lze aplikovat nitrosvalově a intravenózně, výjimečně rektálně. V inhalacích 15 až 20 mg v objemu 2 až 3 ml.

Mesna má velmi silný mukolytický účinek, který je také podmíněn štěpením disulfidických vazeb. Je aplikována často inhalačně, endoskopicky nebo jako nazální sprej. Může vyvolat drážždění ke kašli nebo i bronchospasmus, a není proto doporučována u astmatiků. U nás je znám lék **Mistabron**, který se

podává inhalačně v dávkách 600 až 1200 mg, 1x až 4x denně. Je možno podat i intratracheálně, intrabronchiálně nebo intrasinusově v ředěné formě. Jiná forma – **Uromitexan** se podává intravenózně nebo formou tablet jako profylaxe vzniku cystitidy při chemoterapii.

Pulmozyne je rekombinovaná lidská **DNA-áza**. Působí na enzymatické bázi. Podává se pouze u cystické fibrózy, u jiných stavů s hypersekrecí není doporučována. Lék rozkládá nukleové kyseliny bakterií přítomné ve sputu a na rozdíl od dříve vyráběných boviních pankreatických enzymů nepůsobí alergické reakce. Jsou prokazovány příznivé účinky na plicní funkce, ale pouze při použití inhalace kompresorovými nebulizátory. Dávkuje se po 2,5 mg v roztoku 1x až 2x denně.

N-acetylcystein, acetylderivát cysteinu, štěpí disulfidické vazby glykoproteinů hlenu a zřejmě i zabírá jejich tvorbu. Dochází tak k úpravě reologie hlenu a urychlení mukociliárního transportu. Působí jako prekursor glutathionu a zásadně se tak uplatňuje v oxidoredukčních dějích (1). Existují starší studie o účinné prevenci akutních exacerbací bronchitidy v kritickém zimním období, o možném ochranném vlivu před výskytem chřipky. Je také doporučován u cystické fibrózy, u kryptogenní fibrotizující alveolity a jako profylaxe ARDS. Při dlouhodobém podávání byly nalezeny některé pozitivní efekty v léčbě idiopatické plicní fibrózy. Nejvíce studií bylo provedeno u CHOPN ve vztahu k potlačení symptomů a snížení množství exacerbací (16, 32). Byla publikována práce, která ověřila, že u nemocných, kteří během hospitalizace pro exacerbaci CHOPN dostali acetylcystein a pokračovali v léčbě v domácím ošetřování, docházelo méně často k rehospitalizacím na rozdíl od pacientů, kteří tuto léčbu neměli (14). Řadu dřívějších publikací o pozitivních účincích acetylcysteinu poněkud zastínila studie BRONCUS (7), která prokázala jen některé z očekávaných efektů.

U této látky byly popsány cefalgie, kožní alergie a tinnitus. Acetylcystein není doporučován u astmatiků a dětí, neboť byly popsány bronchospazmy způsobené pravděpodobně nesprávnou technikou podávání u predisponovaných osob. Podává se i jako detoxikační látka u otravy paracetamolem. Některé práce ukázaly negativní vliv na účinnost současně podávaných antibiotik (ampicilin, streptomycin, kanamycin).

Z řady léků jsou u nás dostupné **ACC 100, 200, ACC long, NAC AL 200, 600, L-Cimexyl, Mucobene a Solmucol**. Zvykle se acetylcystein podává 3x denně v dávce 200 mg nebo 1x denně v dávce 600 mg. Inhalační aplikace jsou individualizovány do 2 až 3 ml roztoku 3x denně. Při otravě paracetamolem lze podávat i intravenózně v celkové dávce až 300 mg/kg/den.

Carbocystein rovněž štěpí disulfidické vazby a má podobné indikace i omezení podávání včetně akutní vředové choroby. Na rozdíl od acetylcysteinu má carbocystein výhodnější farmakologické vlastnosti, větší stabilitu a lepší toleranci. Ve srovnávací studii s ambroxolem se ukázal srovnatelný efekt na vzestup krevních plynů, snížení viskozity sputa a zlepšení skóre radiologických změn při 80denní léčbě cystické fibrózy. Lék je na trhu pod názvy **Fenorin a Mucopront**. Podává se 3x až 4x denně v dávce 375 až 750 mg.

Erdosteine (N-karboxymethylthioacetyl homocystein) je novější účinná látka, která také štěpí disulfidické vazby a má významné antioxidační vlastnosti. Na rozdíl od ostatních zástupců této skupiny jde o „pro drug“, t.j. látku, která svou účinnost získává až po metabolickém ovlivnění v játrech. Vzniklé metabolity (především metabolit I) úspěšně ovlivňují reologii hlenu, aniž by dráždily žaludeční sliznici (23). Po aplikaci dochází k snížení produkce sputa a zlepšuje se mukociliární transport (28). Výsledkem je ústup kašle a dalších symptomů respiračního zánětu.

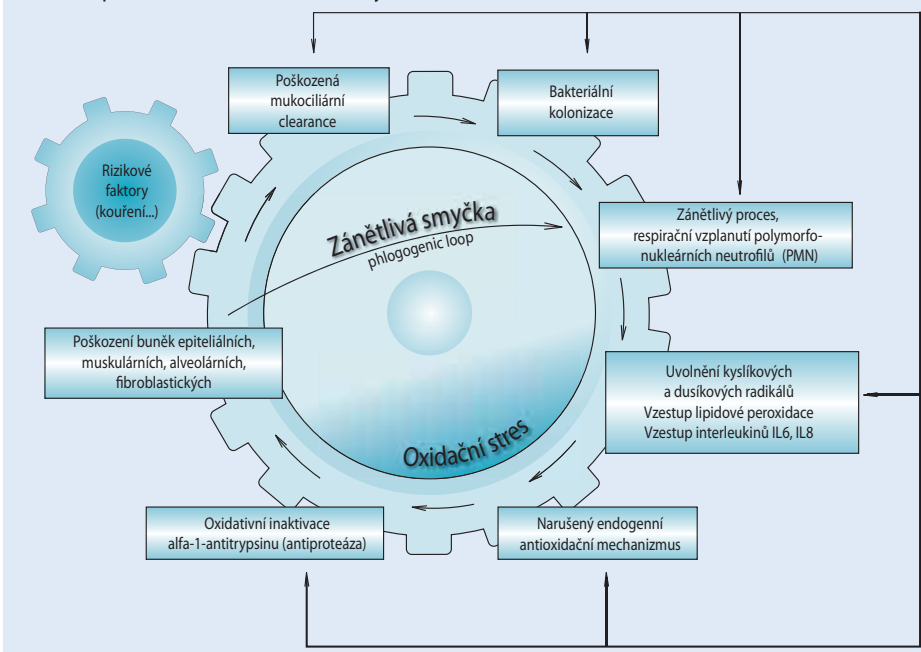
Erdosteine má výraznou protizánětlivou aktivitu, ovlivňuje koncentraci sekrečního IgA, lysozymu a laktoferinu v bronchiálním sekretu. Potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů jako IL-1β, IL-6, IL-8 a TNFα (10, 26). Má vliv na potlačení bakteriální kolonizace dolních dýchacích cest (2). Jeho podpůrný význam u infekčních plicních zánětů spočívá i v tom, že zvyšuje efektivitu některých antibiotik, což bylo prokázáno u léčby amoxycilinem a klaritromycinem (24). Současné podání vede k rychlejšímu ústupu příznaků zánětu. Z klinického pohledu lze očekávat

i snížení bakteriální superinfekce, omezení nutnosti podání antibiotik, rozšíření jejich účinného spektra a pokles rezistence vůči nim. Evropským patentním úřadem byl erdosteine v r. 2004 zařazen mezi léky vhodné u bakteriálních infekcí.

Antioxidační efekt erdosteinu prokázala řada studií provedených v poslední době. Ukazují, že erdosteine může chránit plicní epitel a snad i intersticiu před účinky volných kyslíkových radikálů (ROS – reactive oxygen species) a sloučenin vznikajících během oxidačního stresu. Patří sem superoxidový a peroxidový radikál, jejich metabolické produkty jako hydroxylový radikál, dále HOCl, peroxinitrit a NO (17). Erdosteine jednak tlumí endogenní aktivitu těchto radikálů, ale především aktivuje jejich rozkládání (scavenging efekt) (18). Ochranný význam zřejmě mají v bronchoalveolární tekutině přítomné enzymy, např. glutathion peroxidáza a superoxid dismutáza, které mohou vznikající radikály eliminovat a zabránit tak peroxidaci lipidových struktur membrán. Erdosteine je po průniku do buněk deacetylován na L-cystein, který podporuje syntézu glutathionu. Antioxidační aktivita je doložena zvýšením glutathionu v plazmě i bronchoalveolární tekutině, snížením produkce kyslíkových radikálů a ochraně antiproteázové aktivity α-1-antitrypsinu (3, 34). Erdosteine se takto může uplatňovat i při expozici radikálům inhalovaným ze zevního prostředí, především kouření. To potvrdily studie u zdravých kuřáků, u nichž byla potlačena tvorba ROS po podání erdosteinu ve srovnání s placebem (6). Podobný efekt byl zjištěn na zvířecích modelech a u pacientů s CHOPN (12). V konfrontační studii s N-ace-

Obrázek 1.

Bludný kruh patogeneze CHOPN a místa působení moderních mukolytik s antioxidačním účinkem



tylcysteinem, ambroxolem a karbocysteinem prokázal erdosteín větší antioxidační účinky při útlumu produkce radikálů stimulovanými neutrofilními a eozinofilními leukocyty (36). Zajímavé je, že erdosteín zvyšuje laboratorně měřitelné antioxidační účinky bronchodilatancií (salbutamolu) a inhalačních kortikoidů (budesonid) (8, 9).

Efektivita erdosteínu v léčbě stabilizované CHOPN byla prokázána studií EQUALIFE (25). Při podávání erdosteínu nejsou popisovány nepříznivé alergické reakce u astmatiků jako u jiných mukolytik. Nástup účinku je rychlejší (již od druhého dne) a vedlejší účinky léčby jsou zcela minimální. U nás dostupným lékem je **Erdomed**, který se podává v dávkách 300 mg 1x až 2x denně.

Nové klinické studie s mukolytiky

Studie EQUALIFE provedená s erdosteínem přinesla některé nové zajímavé aspekty mukolytické léčby u CHOPN (25). Jednalo se o randomizovanou, dvojité slepou, placebem kontrolovanou studii, která proběhla v devíti italských centrech. Studii ukončilo 155 pacientů s CHOPN, jednalo se o bývalé nebo současné kuřáky. Nemocní vykazovali poruchu plicních funkcí (FEV1 pod 70 % náležité hodnoty) a mívali aspoň jednu exacerbaci nemoci ročně. V aktivním rameni užívalo 79 pacientů erdosteín 600 mg denně po dobu 8 měsíců, ve druhém rameni dostávalo 76 pacientů placebo. Nemocní mohli užívat jiné léky na CHOPN kromě perorálních kortikoidů a expektorancií.

Po 8 měsících sledování byly shrnuty výsledky následovně:

- Průměrné hodnoty FEV1 byly po léčbě signifikantně vyšší ve skupině s erdosteínem než ve skupině s placebem (1,84 ml vs 1,51 ml – p 0,01).
- Nemocní léčení erdosteínem dosáhli lepších výsledků v 6minutovém testu chůze (zlepšení o 37 m).
- Počet exacerbací byl u skupiny s erdosteínem snížen o 34 %. Počet exacerbací na jednoho pa-

cienta byl signifikantně menší u léčené skupiny (0,94 versus 1,38).

- Po podání erdosteínu došlo ke snížení dnů hospitalizace (-58 %) a nákladů na léčbu exacerbací (-41 %). Průměrný počet hospitalizací na jednoho probanda byl 0,16 u aktivního ramene oproti 0,31 u ramene s placebem (p pod 0,05).
- Dosažená kvalita života (dotazníky SF-36 a SGRQ) byla signifikantně vyšší ve skupině pacientů léčených erdosteínem. Došlo ke změně ve fyzické aktivitě o 4,9 bodů a v mentálním skóre o 3,4 bodů.

Studie EQUALIFE zřetelně prokázala snížení frekvence exacerbací CHOPN, snížení počtu dnů hospitalizace, snížení nákladů na léčbu a zlepšení kvality života při podávání erdosteínu. Během studie nedošlo k významným vedlejším účinkům léčby, více probandů odstoupilo ze studie ve slepém rameni. Poněkud kriticky lze hodnotit náznak zlepšení plicních funkcí, neboť doba sledování byla relativně krátká.

Studie BRONCUS byla provedena s N-acetylcysteinem (NAC) v 50 evropských centrech (7). Jednalo se o dvojité slepou studii s placebem u 523 pacientů s CHOPN stadia II (74 % nemocných) a stadia III (26 % nemocných) – kuřáků nebo bývalých kuřáků. V aktivním rameni (256 pacientů) byl podáván NAC v dávce 2x 600 mg denně po dobu 3 let. V rameni s placebem bylo hodnoceno 267 probandů.

Studie BRONCHUS přinesla tyto výsledky:

- Počet exacerbací ročně byl menší ve skupině s NAC, ale výsledek nebyl signifikantní. V rameni s NAC měli nemocní v průměru 1,25 exacerbace ročně, ve skupině s placebem 1,29 exacerbace ročně.
- Došlo k poklesu exacerbací v podskupině nemocných, kteří nebyli léčení inhalačními kortikoidy. S NAC to bylo 0,96 exacerbace/rok oproti

placebu, kde došlo k 1,29 exacerbace/rok (p 0,04).

- Nebyl nalezen rozdíl v poklesu plicních funkcí v parametru FEV1. U aktivního ramene poklesl FEV1 o 54 ml ročně, ve skupině s placebem o 47 ml ročně.
- Pokles difúzní plicní kapacity – DCO (mmol/min/kPa) byl srovnatelný v obou skupinách. U NAC to bylo 0,59, ve skupině s placebem 0,60.
- Došlo k signifikantnímu zlepšení parametru funkční reziduální kapacity plic. Ve skupině s NAC se reziduální objem průměrně zmenšil o 357 ml, ve skupině s placebem se reziduální objem zvětšil o 80 ml (p 0,008).
- Kvalita života se zlepšila v prvním roce v obou skupinách, ale v dalším sledování se opět zhoršila a při ukončení studie nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly mezi sledovanými rameny.

Studie BRONCUS nespĺnila některá očekávání, ale přesto přinesla zajímavá zjištění. Zlepšení plicních funkcí bylo dosaženo pouze v parametru funkční reziduální kapacity, což může být projev hyperinflace, která se uvádí ve vztahu k toleranci námahy. Není zřejmé, proč tento fakt neovlivnil další sledované parametry ve studii. Při léčbě NAC bylo zjištěno snížení počtu exacerbací, ale signifikantní výsledek byl jen u nemocných, kteří neužívali inhalační kortikoidy. Bylo by možné usuzovat, že šlo o lehčí formy CHOPN. Z rozboru studie však vyplynulo, že řada pacientů byla inhalačními kortikoidy léčena, a přitom nespĺňovala kritéria stadia III.

Rozdílné výsledky studií EQUALIFE a BRONCUS mohou být interpretovány jednak různou dobou sledování a jednak rozdílnými vlastnostmi použitých mukolytik. Zřejmě významným aspektem bude fakt, že nemocní byli léčení řadou jiných léků používaných v léčbě CHOPN. Z tohoto hlediska nebyla provedena stratifikace, ačkoliv je známo, že efekty kombinací bronchodilatancií a inhalačních kortikoidů jsou různé (4, 33).

Závěr

Vzhledem k uvedeným poznatkům byla zásadně přehodnocena léčba mukolytiky u CHOPN (29, 35). V obou nových standardech léčby CHOPN z roku 2004 (britský NICE i americko-evropský ATS/ERS) je léčba mukolytiky hodnocena podle kritérií „evidence based medicine“ následovně (5, 27):

- 1) Dochází k redukcí počtu exacerbací (nejvyšší úroveň průkazu – Ia).
- 2) Léčba zlepšuje symptomy nemoci (Ia).

- 3) Zkracuje se doba podávání antibiotik (Ia).
- 4) Snižují se počty rehospitalizací (IIb).
- 5) Dlouhodobé zlepšování plicních funkcí zatím nebylo prokázáno (Ia).

Delší podávání mukolytik bylo ve standardech doporučeno zvláště u nemocných s hypersekrecí hlenu, kteří dobře symptomaticky zareagují na iniciační fázi léčby. Pro přesnější indikace podávání mukolytik v kombinaci s ostatními léky zatím nejsou kritéria.

V poznávání účinku moderních mukolytik bylo shromážděno velké množství nových vědeckých poznatků. Při léčbě respiračních zánětů by měly být tyto informace akceptovány.

Literatura

1. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Free Rad. Biol. Med.*, 1989; 6: 593.
2. Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, et al. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. *Arzneimittel Forschung Drug Research*, 1999; 49: 344–349.
3. Biagi GL, Fregnan GB, Gazzani G. Erdosteine protection from cigarette smoke-induced loss of α -1-antitrypsin activity in rat lungs. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1989; 27: 235–237.
4. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.*, 2003; 22: 912–919.
5. Celli BR, MacNee W, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.*, 2004; 23: 932–946.
6. Ciaccia A, Papi A, Tschirky B, et al. Protection of erdosteine on smoke-induced peripheral neutrophil dysfunction both in healthy and in bronchitic smokers. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1992; 6: 375–379.
7. Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekherijee PNR, et al. Effect of N-acetylcystein on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on N-acetylcystein Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005; 365: 1552–1560.
8. Dal Sasso M, Bovio C, Culici M, et al. The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of neutrophils. *Drugs. Exp. Clin. Clin.* 2002; 28: 147–154.
9. Dal Sasso M, Culici M, Guffanti EE, et al. A combination of budenoside and the SH-metabolite I of erdosteine acts synergistically in reducing chemiluminescence during human neutrophil respiratory burst. *Pharmacol.*, 2005; 74: 127–134.
10. Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, et al. Erdosteine 900 mg/day affects substantially blood ROS, e-NO and some chemotactic cytokines from bronchial secretions of current smokers. A pilot study. *ATS 2005 Abstr. Book*.
11. Donnini M, Luisetti M, Diomedea L, et al. Ambroxol reduces paracetamol toxicity in the rat. In: Wichert P, von Muller B, eds. *Basic Research on Lung Surfactant Progress in Respiratory Research*. Karger, Basel, 1990; 329–332.
12. Fioretti M, Bandiera M. Prevention of exacerbations in chronic bronchitic patients with erdosteine. *Med. Praxis.*, 1991; 12: 219–222.
13. Gene R, et al. Influence of ambroxol on amoxicillin levels in broncho-alveolar lavage fluid. *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.*, 1987; 37: 967–968.
14. Gerrits CMJM, Herings RMC, Leufkens HGM, et al. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalisation among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.*, 2003; 21: 795–798.
15. Grande JM, Snell NJ. Activity of bromhexine and ambroxol semi-synthetic derivatives of vasicine from the Indian shrub *Adhatoda vasica* against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J. Ethnopharmacol.*, 1996; 50: 49–53.

prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.
Klinika plicních nemocí a tbc, FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 776 00 Olomouc
e-mail: kolekv@fnol.cz

16. Grandjean EM, Berthet P, Ruffman R, et al. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.*, 2000; 22: 209–212.
17. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2000; 52: 1411–1413.
18. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Effects on the Reactive Oxygen Species of Erdosteine and its Metabolite in vitro. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 2002; 52: 435–440.
19. Irwin RS, Curley FL, Bennett FM. Appropriate use of antitussives and protussives: a practical review. *Drugs*. 1993; 46: 80–91.
20. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J.*, 2005; 25: 235–243.
21. Kolek V, Engel G. Ambroxol : Známa látka s novým spektrem klinického využití. *Zpravodaj klinické farmakologie a farmacie*, 1997; 11: 25–29.
22. Kolek V. Chronický kašel. Příčiny, diagnostika, léčba. Praha, Vltavín, 2002; 72 s.
23. Marchioni CF, Moretti M, Muratori M, et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: Pharmacokinetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 1990; 68: 285–293.
24. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedá G, and Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Int. J. Clin. Pharm. and Therap.*, 1995; 33: 612–618.
25. Moretti M, Bottrighi P, Falladi R, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The EQUALIFE study. *Drugs Exptl.Clin. Res.* 2004; 30: 143–152.
26. Miyake K, Kaise T, Hosoe H. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflammation Res.*, 1999; 48: 205–210.
27. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline for management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax*, 2004; 59 (Suppl I).
28. Olivieri D, Del Donno M, Vasalini A, et al. Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration*, 1991; 58: 91–94.
29. Poole PJ, Black PN. Mucolytic for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, John Wiley&Sons, Ltd., Chichester, 2003; 121–130.
30. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. and the Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997; 156: 341–357.
31. Rubin BK. An In Vitro Comparison of the Mucoactive Properties of Guaifenesin, Iodinated Glycerol, Surfactant, and Albuterol. *CHEST*, 1999; 116: 195–200.
32. Stey C, Steurer J, Bachmann S. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J*, 2000; 16: 253–262.
33. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2003; 21: 74–81.
34. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1989; 27: 238–241.
35. www.goldcopd.com: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.
36. Zanasi A, Menadini A. Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation of chronic bronchopneumopathies. *Med. Praxis* 1991; 12: 207–217.