

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

Vybrané kapitoly z farmakológie

LIEČBA KAŠĽA

Vysokoškolské skriptá

Soňa Fraňová, Martina Šutovská

Martin 2017

Ústav farmakológie
BioMed
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Recenzenti: Prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.
Prof. MUDr. Renáta Péčová, PhD.

Doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.
Doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.
Vydanie: Prvé
ISBN 978-80-8187-040-8 čiarový kód EAN 9788081870408

Predhovor

Kašeľ je jedným z najčastejších symptómov pľúcnych ochorení a zároveň častou príčinou, ktorá núti človeka vyhľadať lekársku pomoc. Aj napriek výskumu v oblasti fyziológie, patofyziológie, farmakológie a ďalších vedných odvetví študujúcich mechanizmy regulácie kašľa sa nepodarilo odpovedať na všetky otázky patofyziológie a terapie kašľa.

Skriptá sú určené predovšetkým študentom pregraduálneho a postgraduálneho štúdia na lekárskech a farmaceutických fakultách. Poskytujú základné informácie o farmakoterapii kašľa.

Úvodné kapitoly sú zamerané na stručnú charakteristiku patofyziológie kašľa a kategorizáciu kašľa podľa klinického hľadiska. Rozsiahle kapitoly sú venované zástupcom zo skupiny centrálnych, periférnych antitusík, látkam ovplyvňujúcim mukociliárny klírens, mechanizmom ich účinku, indikáciám, kontraindikáciám, nežiaducim účinkom, interakciám, základným farmakokinetickým parametrom, symptómom a základným postupom pri liečbe otráv.

Zoznam skratiek

ACE – angiotenzín konvertujúci enzým

ACh – acetylcholín

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol-propionová kyselina

ATP - adenosíntrifosfát

BAL – bronchoalveolárna laváž

Ca²⁺ – vápenatý kation

[Ca²⁺]_i – intracelulárne kalcium

CaCC – kalcium aktivovaný Cl⁻ kanál

cAMP – cyklický adenosín-monofosfát

CBF – frekvencia kmitania cílií

CF – cystická fibróza

CFTR – CF transmembránový regulátor vodivosti

cGMP – cyklický guanosín-monofosfát

CGRP – proteín spojený s kalcitonínovým génom

Cl⁻ – chloridový ión

CYP – izoforma cytochrómu P450

DC – dýchacie cesty

DXM – dextrometorfán

ENaC – epitelový Na⁺ iónový kanál

EGF – epidermálny rastový faktor

GABA – gaba-aminomaslová kyselina

GERD – gastroezofágová refluxná choroba

5 - HIAA – 5-hydroxy-indolactová kyselina

H receptor – histamínový receptor

CHOHP – chronická obštrukčná choroba pľúc

Ig – imunoglobulín

IL – interleukín

iNOS – indukovaná syntetáza NO

LABA – dlhodobé pôsobiace agonisty beta receptorov

LEMS – Lambert - Eatonov myastenický syndróm

LPS – lipopolysacharid

MAO – monoaminoxidáza

MBP – hlavný bázický proteín

MUC – mucín

M receptor – muskarínový receptor

Na⁺ – sodíkový ión

NAC – N acetylcysteín

NAPQI – N-acetyl-p-benzochinón imínu

NFκB – transkripčný faktor kappa B

NO – oxid dusnatý

NMDA – N metyl-D-aspartát

NTS – nucleus tractus solitarius

PKA – proteínkináza A

PKC – proteínkináza C

PKG – proteínkináza G

PCD – primárna ciliárna dyskinézia

P2Y₂ – purínergický receptor Y

RAR – rýchlo sa adaptujúce receptory

RDS – respiračný distress syndróm

rhDNA-áza - rekombinantná ľudská DNA-áza

RNA – ribonukleová kyselina

RSV – respiračný syncytiálny vírus

SABA – krátkodobo pôsobiaci agonisty beta receptorov

SAR – pomaly sa adaptujúce receptory

SCD – sekundárna ciliárna dyskinézia

SCMC – S karboxymetylcysteín

SJS – Stevenson - Johnsonov syndróm

SSRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu

TEN – toxická epidermálna nekrolýza

TNF- α – tumor nekrotizujúci faktor α

UACS – syndróm kašľa spojený s ochoreniami horných dýchacích ciest

VMA – kyselina vanylmandľová

OBSAH

1.	DÝCHACIE CESTY	9
2.	KAŠEĽ	10
2.1	Kašľový reflex	11
2.1.1	Kašľové receptory a aferentná dráha	11
2.1.2	Rýchlo sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia.	12
2.1.3	Pomaly sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia	13
2.1.4	Chemosenzitívne C - vlákna	14
2.1.5	Aferentná dráha a centrálna regulácia kašľa	15
2.1.6	Eferentná dráha kašľového reflexu	16
2.1.7	Molekulové mechanizmy regulujúce kašeľ	16
3.	KLINICKÁ KLASIFIKÁCIA KAŠĽA	19
3.1	Kašeľ a ochorenia dýchacích ciest	20
3.1.1	Chronická obštrukčná choroba pľúc	20
3.1.2	Eozinofilné bronchiálne ochorenia	22
3.1.3	Postinfekčný kašeľ	24
3.1.4	Kašeľ a nádory pľúcnej etiológie	25
3.1.5	Choroby horných dýchacích ciest	25
3.2	Ďalšie príčiny kašľa	26
3.2.1	Kašeľ vznikajúci počas liečby inhibítormi ACE	26
3.2.2	Gastroezofágový reflux	28
3.2.3	Psychogénny kašeľ	29
3.3	Komplikácie chronického kašľa	30
4.	ANTITUSIKÁ	31
4.1	Kodeín	31
4.2	Pentoxyverín	39
4.3	Dextrometorfán	42
4.4	Dropropizín	46
4.5	Butamirát citrát	47
4.6	Oxeladín	48
5.	MUKOCILIÁRNY KLÍRENS	48
5.1	Hlien	49
5.2	Cílie	50
5.3	Poruchy mukociliárneho transportu	51

5.3.1	Primárna ciliárna dyskinézia	52
5.3.2	Cystická fibróza	54
5.3.3	Sekundárna ciliárna dyskinézia	56
5.3.4	Infekcie dýchacích ciest	56
5.3.5	Mukociliárny transport v podmienkach alergického zápalu dýchacích ciest	58
6.	EXPEKTORANCIA	60
6.1	Sekretolytiká	61
6.2	Mukoregulátory	62
6.3	Mukolytiká	62
6.4	Mukokinetiká	63
6.5	N – Acetylcysteín	64
6.6	Erdosteín	68
6.7	Ambroxol	71
6.8	Bromhexín	74
6.9	Guajfenezín	75
6.10	Deoxyribonukleáza (dornáza α)	78
7.	ZÁKLADNÉ ZÁSADY LIEČBY KAŠĽA	80
8.	LITERATÚRA	82

1. DÝCHACIE CESTY

Dýchacie cesty sa podľa funkcie delia na konduktívnu a respiračnú zónu. Funkciou konduktívnej zóny je zvlhčovanie, ohrievanie a očisťovanie vdychovaného vzduchu. V respiračnej zóne dochádza k samotnej výmene dýchacích plynov a okysličovaniu krvi. Do konduktívnej zóny dýchacích ciest patrí nosová dutina, hltan, hrtan, trachea, bronchy a bronchioly. Respiračnú zónu tvoria respiračné bronchioly, alveolárne dukty a alveolárne vaky. Povrch horných aj dolných dýchacích ciest je vystlaný dlaždicovitým epitelom, ktorý je zložený z troch hlavných typov buniek: ciliárnych, pohárikovitých a bazálnych. Smerom od bronchiolov k terminálnym bronchiolom sa dlaždicový epitel mení na jednoduchý kuboidálny, znižuje sa počet ciliárnych, pohárikovitých, bazálnych buniek a dominantným typom buniek sa stávajú Club bunky (predtým Clara bunky). Každú minútu sa do pľúc dostane približne 6 - 12 litrov vzduchu a preto sú kontinuálne vystavované expozícii škodlivým látkam a respiračným patogénom okolia. Z uvedeného dôvodu je dôležitou funkciou dýchacích ciest obrana pred škodlivými faktormi rôznej etiológie.

V dýchacích cestách dochádza k zachytávaniu častíc s rozmermi 1 - 10 μm , a to najmä chlpkami v nose, na zadnej stene faryngu a aj adhézou a rozpúšťaním v hliene pokrývajúcom povrch dýchacích ciest. Častice s menšími rozmermi 0,5 - 1 μm sa dostávajú až do respiračných bronchiolov a alveol, odkiaľ sú odstraňované predovšetkým fagocytózou. Zachytené častice sú transportované von z dýchacích ciest pomocou obranných reflexov alebo mechanizmov nereflexnej povahy.

Okrem mechanizmov očisty reflexnej (kašeľ, kýchanie) a nereflexnej (mukociliárny transport, alveolárne očisťovanie) povahy sú dýchacie cesty chránené tzv. bariérovou

funkciou epitelu a aktivitou buniek vrodenej a získanej imunity. Aktivita jednotlivých obranných mechanizmov sa prispôsobuje aktuálnej potrebe organizmu.

Bunky na povrchu dýchacích ciest fungujú nielen ako fyzikálna bariéra, ale sú aj zdrojom molekúl, ktoré sú súčasťou antimikrobiálnej obrany sliznice. Epitelové bunky, pohárikovité, serózne, Club bunky, fibroblasty a aj bunky imunitného systému produkujú molekuly s priamym antimikrobiálnym účinkom, napr. lyzozým, laktoferín, transferín, LPS alebo molekuly uľahčujúce spracovanie antigénov opsonizáciou. Defenzíny sú proteíny s priamym účinkom na G^- a G^+ baktérie, mykobaktérie, huby a obalené vírusy. Poškodzujú membránu patogénov a vytvárajú v nej iónovo - priepustné kanály. Kolektíny sa viažu na karbohydrátové skupiny na povrchu baktérií, vírusov a húb. Naviazaním označia častice, ktoré sú spracované fagocytujúcimi bunkami alveolárnymi makrofágmi a neutrofilmi.

Cudzorodé častice z oblasti najmenších bronchiolov a alveol sú odstraňované alveolobronchiálnym očisťovaním, pri ktorom zohrávajú najdôležitejšiu úlohu pľúcne alveolárne makrofágy, neutrofily a systém proteáz. V jednotlivých častiach dýchacieho systému je dôležitou obrannou zložkou aktivita buniek získanej imunity. V tkanive pľúcnych alveol dochádza k interakcii antigénov s imunoglobulínmi a lymfocytmi. V lymfatických uzlinách pľúc makrofágy a dendritické bunky spracúvajú a prezentujú antigén a aktivujú príslušné subpopulácie T-lymfocytov.

2. KAŠEĽ

Kašeľ je jedným z najčastejších symptómov ochorení dýchacích ciest a predstavuje dôležitý obranný reflex. Kašeľ spolu s mukociliárnym klírensom sa v najvyššej miere podieľa na očisťovaní dýchacích ciest. Počas fyziologických

podmienok má kašeľ v dýchacích cestách ochrannú funkciu. Jeho úlohou je očisťovanie dýchacích ciest od hlienu, nečistôt ako aj cudzích telies. Stimuluje a moduluje ciliárnu aktivitu, bráni pľúcnej aspirácii a zvyšuje vylučovanie sekrétov a cudzorodých častíc z dýchacích ciest. V prípade patologických stavov ako je bronchitída, nádory, chronická obštrukčná choroba pľúc, astma, pľúcna fibróza a gastroezofágový reflux sa kašeľ stáva chronickým, neproduktívnym a potenciálne škodlivým pre pacienta.

Kašeľ vzniká podráždením dýchacích ciest, aktiváciou aferentných (senzorických) nervov inhalovanými aspirovanými časticami alebo lokálne pôsobiacimi exogénnymi mediátormi, ktoré vznikajú počas patologických procesov v dýchacích cestách. Po hlbokom inspiriu nasleduje mohutné expírium, uzatvorením hlasivkovej štrbiny sa zvyšuje intratorakálny tlak. Po otvorení hlasivkovej štrbiny vychádza vzduch z dýchacích ciest vysokou rýchlosťou a strháva hlien a spútum. Vzor a charakter kašľa je rôzny, môžu to byť ojedinelé nárazy alebo kašľový atak. Opakovanými atakmi kašľa vzniká záchvat kašľa, ktorý narúša dýchanie. Počas patologických procesov v dýchacích cestách dochádza k zvýšeniu citlivosti kašľových receptorov, zníženiu prahu dráždivosti aferentných nervových vlákien a vzniku kašľa pri podnetoch, ktoré za fyziologických podmienok organizmu nepôsobia tusigénne.

2.1 Kašľový reflex

Kašľový reflex sa ako každý iný dej reflexnej povahy skladá z 5 základných častí reflexného oblúka: z kašľových receptorov, aferentnej dráhy, centra, eferentnej dráhy a z efektorov.

2.1.1 Kašľové receptory a aferentná dráha

Pri vzniku kašľového reflexu je dôležitým procesom aktivácia zakončení aferentných nervových vlákien v dýchacích cestách. Kašľové receptory sú v podstate zakončenia

nervových vlákien v sliznici a stenách dýchacích ciest, ktoré reagujú na mechanické, chemické a tepelné stimuly. Líšia sa lokalizáciou, myelinizáciou, neurochemickými, fyzikálnochemickými a elektrofyziológickými vlastnosťami. Vo všeobecnosti sa delia na tri základné triedy senzorických nervových vlákien:

- ✓ zakončenia myelinizovaných A δ (delta) vlákien označované ako RAR receptory (rýchlo sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia)
- ✓ zakončenia myelinizovaných väčšinou A δ vlákien označované ako SAR (pomaly sa adaptujúce receptory)
- ✓ zakončenia nemyelinizovaných C vlákien (v pľúcach označované ako J receptory).

Detailná úloha jednotlivých podtypov nervových vlákien v regulácii kašľovej odpovede nie je objasnená a názory sa v uvedenej oblasti líšia. Pri vzniku kašľa zohrávajú najdôležitejšiu úlohu RAR a zakončenia C - vlákien. SAR majú len sekundárnu úlohu v modulovaní kašľového reflexu.

Jednotlivé aferentné nervové vlákna sa líšia v citlivosti na mechanické a chemické podnety vyvolávajúce kašeľ. SAR fungujú ako nízkoprahové mechanosenzory. RAR reagujú aj na chemické podnety ale primárne sú citlivejšie na mechanické impulzy. C - vlákna sú relatívne rezistentné k mechanickým stimulom, ale fungujú ako chemosenzory a sú citlivejšie na chemické podráždenie (kapsaicín, kiníny, tachykiníny, prostaglandíny, leukotriény, zmeny pH atď).

2.1.2 Rýchlo sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia

Rýchlo sa adaptujúce receptory (RAR) sú zakončenia tenkých myelinizovaných A δ vlákien s polomerom 1 - 5 μ m a rýchlosťou vedenia vzruchu 3 - 30 m/s. RAR sú umiestnené okolo lumenu dýchacích ciest tesne pod epitelom dýchacích ciest (až 1 μ m).

Najhustejšie sú RAR receptory zastúpené vo veľkých dýchacích cestách (laryngu, trachey, veľkých bronchoch) najmä v oblasti bifurkácie trachey a vetvenia bronchov.

RAR reagujú dominantne na mechanické podnety. Od ostatných aferentných nervov v dýchacích cestách regulujúcich kašeľ sa líšia výraznejšou citlivosťou na mechanické podnety ako je inflácia a deflácia pľúc a rýchlosťou adaptácie na trvalú infláciu pľúc. Aktivita RAR je v korelácii s dychovou frekvenciou. Reagujú na zmenu osmolarity a zmeny objemu intersticiálnej tekutiny. V menšej miere sú citlivé na pôsobenie zápalových mediátorov a na zmeny pH. Mnohé experimentálne štúdie potvrdili, že membrány RARs obsahujú nízky počet TRPV1 receptorov, čo môže vysvetľovať ich relatívnu necitlivosť na chemické stimuly v podmienkach *in vitro*. Na uvedených membránach však boli identifikované iónové kanály aktivované kyslým prostredím (ASICs). Aktivitu RAR zvyšujú ďalšie podnety, ako sú bronchospazmus a obštrukcia DC v dôsledku nadprodukcie hlienu alebo vznik edému. Naopak aktivácia RAR môže vyvolať tachypnoe a kontrakciu hladkej svaloviny dýchacích ciest.

V epiteli a pod epitelom menších bronchov boli identifikované nociceptívne a polymodálne receptory jemne myelinizovaných A δ vlákien, ktoré sa odlišujú od klasických RAR pretože signifikantne reagujú aj na mnohé chemické mediátory. Boli označené ako stredne rýchlo sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia tzv. iritant receptory. Výskumy zamerané na štúdium membránových kanálov týchto A δ vlákien poukázali na ich podobnosť s C - vláknami.

2.1.3 Pomaly sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia

SAR sú označované ako pomaly sa adaptujúce receptory pľúcneho rozpätia (stretch receptory). SAR sú zakončeniami myelinizovaných vlákien s rýchlosťou vedenia vzruchu 15 - 32 m/s. SAR sú umiestnené v hladkej svalovine. Nachádzajú sa hlavne na zadnej strane trachey, bifurkácii trachey, v oblasti vetvenia bronchov a v pľúcach až po

úroveň alveolárnych duktov. SAR reagujú citlivo na mechanické podnety vznikajúce v pľúcach v priebehu dýchania a to hlavne na zmeny napätia steny dýchacích ciest. Kontrakcia hladkej svaloviny dýchacích ciest zvyšuje citlivosť SAR a zároveň dochádza k ich stimulácii, k inhibícii inšpiria a predĺženiu expíria. SAR patria k aferentným vláknam zodpovedným za vznik tzv. Hering - Breuerovho reflexu, ktorý ukončí inšpirium a iniciuje expírium pri inflácii pľúc. Podľa posledných štúdií SAR nezohrávajú primárnu úlohu v regulácii kašľového reflexu. Na moduláciu kašľa pôsobia sekundárne ovplyvnením ostatných obranných reflexov dýchacích ciest, tonusu hladkej svaloviny a jej cholinergickej regulácie alebo centrálnej regulácie dýchania.

2.1.4 Chemosenzitívne C - vlákna

C - vlákna sú veľmi tenké nemyelinizované postgangliové autonómne vlákna s polomerom 0.2 - 2 μm a rýchlosťou vedenia 0.5 - 1 m/s. V somatickom nervovom systéme plnia úlohu nociceptorov. C - vlákna lokalizované v pľúcach označujeme ako J vlákna (deflačné receptory). V dýchacích cestách participujú C - vlákna na vzniku kašľového reflexu, pľúcneho chemoreflexu, bronchokonstrikcii a regulácii sekrécie hlienu. Zakončenia sú polymodálne, reagujú na chemické aj mechanické stimuly, avšak prah na mechanické podnety je vyšší ako pri RAR a SAR. C - vlákna odpovedajú na chemické podnety exogénneho aj endogénneho pôvodu. Počas rôznych patologických procesov dýchacích ciest, ako je alergický zápal, neurogénny zápal, zápaly bakteriálneho, vírusového pôvodu vzniká v dýchacích cestách množstvo zápalových mediátorov, ktoré vyvolávajú kašeľ. Medzi najdôležitejšie patria: histamín, kiníny, tachykiníny, adenosín, prostaglandíny, leukotriény, zápalové cytokíny a chemokíny. Pričom aj v samotných zakončeniach C - vlákien dochádza k syntéze a uskladneniu neuropeptidov, najmä tachykinínov (substancie P, neurokinínu A, neurokinínu B a CGRP). Pôsobením stimulov, ktoré vyvolávajú tzv. neurogénny zápal uvoľňujú C -

vlákna pomocou axónového reflexu neuropeptidy, ktoré potencujú zápalové procesy v dýchacích cestách. Typickým príkladom neurogénneho zápalu je účinok bradykinínu, ktorý vzniká a hromadí sa v dýchacích cestách počas liečby ACE - inhibítormi. Bradykinín dráždi zakončenia C - vlákien dýchacích ciest a vyvoláva neurogénny zápal, ktorý u citlivých jedincov vedie k suchému chronickému kašľu.

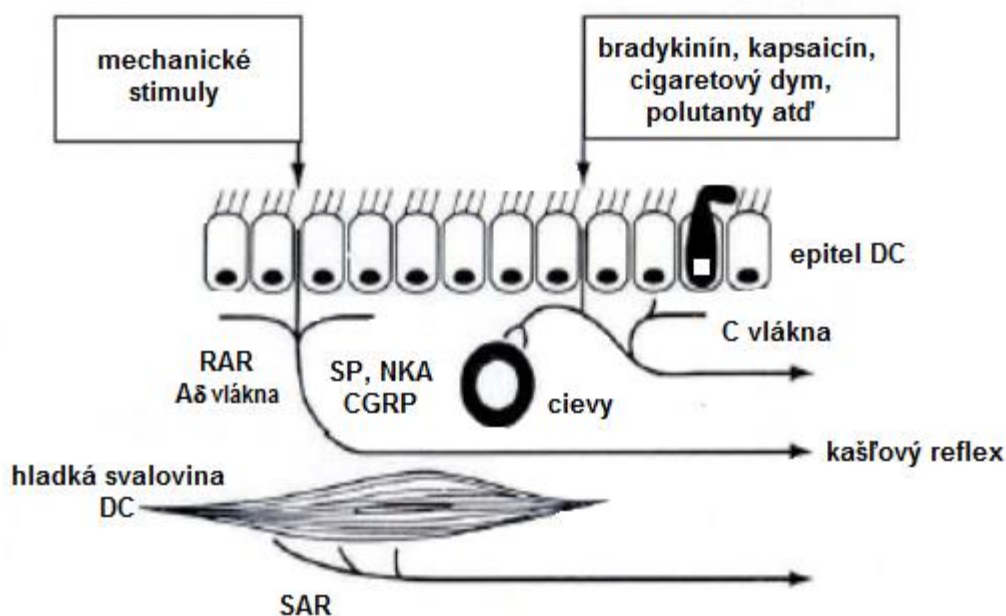
Na rozdiel od RAR na membránach buniek C - vlákien boli identifikované ASICs aj TRPV1 iónové kanály. Polymodálne TRPV1 iónové kanály sú aktivované buď priamo kapsaicínom, teplom, nízkym pH alebo nepriamo zápalovými mediátormi.

2.1.5 Aferentná dráha a centrálna regulácia kašľa

Pri kašľovom reflexe sú impulzy z kašľových receptorov prenášané do centrálnych oblastí cez vetvy *n. vagus* a *n. glossopharyngeus*. Kašeľ je možné z hľadiska jeho centrálnej regulácie charakterizovať ako komplikovaný a zložitý obranný reflex dýchacích ciest. Napriek množstvu experimentálnych štúdií sa doteraz nepodarilo identifikovať oblasť, jadro alebo zhluk neurónov, ktoré by bolo možné považovať za regulačné centrum kašľového reflexu. Podráždením kašľových receptorov a aktivitou aferentných nervových vlákien z dýchacích ciest vstupujú impulzy do mozgového kmeňa. Okruh neurónov v mozgovom kmeni pozostáva zo vstupných dráh, centrálnej koordinačnej siete neurónov, premotorických a motorických výstupov, ktoré participujú na koordinácii kašľového reflexu. Aferentné nervové dráhy z dýchacích ciest sú primárne integrované v NTS. Sieť neurónov v NTS sa podieľa na reflexnej regulácii kašľa jeho facilitáciou alebo inhibíciou. Generátor kašľového reflexu je lokalizovaný na viacerých úrovniach CNS. Pozostáva z neurónov dorzálnej a ventrálnej oblasti predĺženej miechy, neurónov laterálnych a mediálnych retikulárnych jadier, mediálnych jadier predĺženej miechy, pontínnych parabrachiálnych jadier *nc. raphe*. Neurónové siete koordinujúce kašľový reflex sú však polyfunkčné podieľajú sa aj na regulácii pokojového dýchania.

2.1.6 Eferentná dráha kašľového reflexu

Informácie o kašli sú z centrálnych štruktúr prenášané cez eferentné dráhy k efektorom. Efektorová dráha a efekторы kašľa nie sú špecifické, ale z veľkej časti sú spoločné pre ostatné respiračné reflexy. Výkonnými orgánmi respiračných reflexov je priečne pruhovaná svalovina, hladká svalovina dýchacieho ústrojenstva a žľazy v dýchacích cestách. Efekторы dostávajú impulzy z centier koordinujúcich kašeľ cez *n. phrenicus*, *n. intercostalis*, *n. lumbalis* a *n. vagus*. Pri kašli sa k týmto eferentným dráham pridružia aj motorické vlákna *n. trigeminus*, *n. facialis*, *n. hypoglossus* a *n. accessorius*.



Obr 1: Typy kašľových receptorov

2.1.7 Molekulové mechanizmy regulujúce kašeľ

Z hľadiska kašľového reflexu je najmenej objasnenou oblasťou jeho regulácia na molekulárnej úrovni a úloha jednotlivých mediátorov, receptorov a iónových kanálov lokalizovaných na zakončeníach aferentných nervových vlákien.

V súčasnosti existujú len čiastkové poznatky o úlohe receptorov, iónových kanálov a zápalových mediátorov v regulácii kašľa. Počas zápalových, alergických, onkologických ochorení dochádza v dýchacích cestách k tvorbe širokej palety mediátorov, cytokínov a chemokínov, ktoré pôsobením na špecifické receptory a iónové kanály a znižujú citlivosť kašľového reflexu.

Histamín je jedným z dôležitých mediátorov chronického zápalu a alergických reakcií. Histamín je uvoľňovaný degranuláciou aktivovaných mastocytov po väzbe s IgE receptormi počas alergických reakcií, mediátormi v prípade zápalov nealergického pôvodu alebo chemickými podnetmi ako sú liečivá, polutanty prostredia, chlad atď. Histamín môže zvýšiť aktivitu aferentných senzitívnych nervových vlákien regulujúcich kašeľ priamo účinkom na histamínové receptory (pravdepodobne typu H₁ a H₃ receptor) alebo nepriamo vyvolaním bronchokonstrikcie, tvorbou edému a stimuláciou sekrécie hlienu.

Ďalšími dôležitými mediátormi, ktoré pôsobia agonisticky na špecifické receptory regulujúce kašľovú odpoveď sú neuropeptidy tachykiníny (substancia P, neurokinín A a neurokinín B) a CGRP. Pôsobia priamo na receptory. Kašeľ môžu stimulovať aj nepriamo vazodilatáciou a vyvolaním edému sliznice.

Dôležitou skupinou receptorov regulujúcich kašeľ sú tzv. TRP (transient receptor potential). TRP receptory v skutočnosti predstavujú rôznorodú skupinu iónových kanálov. Sú lokalizované v rôznych oblastiach dýchacích ciest na neurónoch, ktoré majú rozdielnú citlivosť na chemické a tepelné stimuly.

TRPA1 a TRPM8 boli identifikované na termosenzitívnych neurónoch. Uvedené kanály sú okrem teplotných zmien aktivované selektívnymi agonistami. TRPM8 je tzv. melastínový typ TRP kanála. Agonisty TRPM8 receptora mentol a eukalyptol vyvolávajú jeho aktiváciou receptora pocity chladu na sliznici. Agonistami TRPA1 receptora sú

alicín (z cesnaku) alylizotiokyanát (z chrenu) a cinamonaldehyd nachádzajúci sa v škorici. TRPA1 kanál je citlivý na nízke teploty.

Asi v najvyššej miere je z hľadiska kašľa objasnená funkcia TRPV1 (transient receptor potential ion channel - vanilloid subfamily) receptora. TRPV1 receptor bol identifikovaný na aferentných neurónoch v sliznici dýchacích ciest, nosa, pažeráka. Uvedený receptor je aktivovaný kapsaicínom (alkaloid z pálivej papriky) a ďalšími látkami zo skupiny vaniloidov. Okrem toho vykazuje citlivosť k vysokej teplote a kyslému pH, ktoré sú sprievodným znakom zápalových procesov. Modulácia uvedeného receptora ovplyvňuje aj ďalšie obranné reflexy dýchacích ciest a nosa. Jeho nociceptívna aktivita je zodpovedná za vnímanie špecifických pocitov ako sú pálenie, svrbenie, šteklenie a bolesť.

TRPV1 zohrávajú významnú úlohu v modulácii kašľového reflexu a v patológii dýchacích ciest, čím sa stávajú atraktívnym cieľom pre vývoj nových liečiv pre liečbu chronického kašľa.

Dôležitým receptorovým systémom regulujúcim kašľovú odpoveď sú opioidné receptory, ktoré sa nachádzajú takmer vo všetkých oblastiach CNS. Pravdepodobne v regulácii kašľa zohráva najvýznamnejšiu úlohu stimulácia μ_2 a σ receptora. Aktivácia uvedených opioidných receptorov vyvoláva na molekulovej úrovni niekoľko paralelných účinkov. Stimuláciou presynaptických opioidných receptorov dochádza k znižovaniu vyplavenia neurotransmiterov, ako sú acetylcholín, glutamát a tychykiníny. Agonisty uvedených opioidných receptorov stabilizujú membrány, znižujú vstup vápnika do nervových zakončení pomocou napäťovo riadených iónových kanálov. Stimuláciou postsynaptických opioidných receptorov opioidy znižujú tvorbu c - AMP, znižujú spontánnu depolarizáciu neurónov a udržiavajú bunkovú membránu v hyperpolarizovanom stave. Agonistom μ_2 receptora je centrálné antitusikum kodeín.

3. KLINICKÁ KLASIFIKÁCIA KAŠĽA

Kašeľ je možné klasifikovať na základe niekoľkých hľadísk a to podľa charakteru, zvuku, dĺžky trvania, intenzity a produkcie spúta.

Podľa dĺžky trvania rozlišujeme:

- ✓ **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.

Podľa produkcie spúta rozdeľujeme kašeľ na:

- ✓ **Suchý, neproduktívny kašeľ** - je charakteristický pre infekcie horných dýchacích ciest, pre skoré štádiá infekcií dolných dýchacích ciest, pre intersticiálne pľúcne ochorenia, karcinóm laryngu, faryngu a ezofágu, alergické ochorenia, kašeľ spojený

s liečbou inhibítormi ACE, hypertrofiu štítnej žľazy, silikózu stredného stupňa a vzniknutie cudzieho telesa do dýchacích ciest.

- ✓ **Vlhký, produktívny kašeľ** - je sprevádzaný vykašliavaním hlienového, hlienovo - hnisavého, hnisavého spúta alebo krvavého spúta. Je sprievodným symptómom zápalových ochorení respiračného traktu rôznej etiológie.

K premene hlienu na patologický dochádza rôznymi mechanizmami, ktoré menia zloženie hlienu. Dochádza k abnormálnej sekrécii solí a vody do lumenu dýchacích ciest, zvyšuje sa produkciu mucínov, infiltrácii hlienu zápalovými bunkami a zvýšeniu bronchovaskulárnej permeability. Patologický purulentný hlien obsahuje množstvo zápalových a imunitných buniek, DNA, filamentózny aktín (F - aktín) baktérie, plesne a vírusy a je vykašľaný vo forme spúta.

Vlhký, produktívny kašeľ je sprevádzaný vykašliavaním hlienového, hlienovo - hnisavého, hnisavého spúta alebo krvavého spúta. Je sprievodným symptómom zápalových ochorení respiračného traktu rôznej etiológie. Ďalšími typmi kašľa sú bolestivý kašeľ a záchvatovitý kašeľ.

3. 1 Kašeľ a ochorenia dýchacích ciest

3.1.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je ochorenie definované ako progresívna ireverzibilná bronchiálna obštrukcia vyvolaná chronickým zápalom dýchacích ciest, ktorý je potencovaný vplyvom škodlivín prostredia alebo ovzdušia. Limitácia prietoku vzduchu v dýchacích cestách je spôsobená kombináciou chronickej bronchitídy, emfyzému (ireverzibilné rozšírenie dýchacích ciest distálne od terminálneho bronchiolu) a chronickej obštrukcie dýchacích ciest.

Chronický zápal je považovaný za kľúčový mechanizmus vzniku a rozvoja CHOCHP. Cigaretový dym, polutanty prostredia aktivujú epitel dýchacích ciest, dochádza k tvorbe množstva voľných radikálov, cytokínov a chemokínov, ktoré narúšajú respiračný epitel a spúšťajú zápalový proces. Dôležitým faktorom v patomechanizme CHOCHP je zvýšená aktivita proteáz a znížená aktivita antiproteázových systémov (vyvolaná zápalom alebo geneticky podmienená), ktoré degradujú proteíny pľúcnych štruktúr. V prípade uvedeného ochorenia sú dominantnými bunkami určujúcimi typ zápalu Th1 lymfocyty subpopulácie CD⁸⁺. Th1 lymfocyty tvoria a uvoľňujú základné regulačné cytokíny IL - 6, IL - 8, TNF- α , ktoré koordinujú zápalovú odpoveď. Zvyšujú diferenciáciu a aktiváciu neutrofilov. Ďalším dôležitým faktorom, ktorý môže zohrávať úlohu v patogenéze CHOCHP je oxidačný stres vyvolaný buď zvýšenou tvorbou oxidantov a/alebo poklesom oxidačnej aktivity organizmu. Zápalové mediátory ovplyvňujú aj mukociliárny klírens, zvyšujú počet pohárikovitých buniek a spôsobujú hypertrofiu submukózných žliaz, zníženie kinetiky cílií a tým znižujú očisťovaciu funkciu dýchacích ciest. Ďalšie zmeny súvisia s remodeláciou dýchacích ciest, hypertrofiou a hyperpláziou hladkej svaloviny a znížením prietoku vzduchu. Remodelácia pľúcnych ciev (hyperplázia intimy a hladkej svaloviny, fibróza a obliterácia ciev) má za následok vznik (ireverzibilné rozšírenie dýchacích ciest distálne od terminálneho bronchiolu) pľúcnej hypertenzie a *cor pulmonale*.

Zápalové a degradačné zmeny v dýchacích cestách vedú k stimulácii kašľového reflexu, chronickému kašľu a tvorbe spúta rôznej konzistencie. Chronický kašeľ je spojený s expektoráciou hlienového alebo hlienového - hnisavého spúta. Z hľadiska diagnózy ochorenia sa v prípade CHOCHP považuje za chronický, kašeľ spojený expektoráciou, ktorý sa vyskytuje u pacienta najmenej 3 mesiace v roku počas 2 alebo viac po sebe nasledujúcich rokov.

V prípade liečby kašľa u CHOCHP sa nevyužívajú antitusiká. Určitý benefit v liečbe môže byť dosiahnutý podávaním mukolytík, ktoré znižujú viskozitu a uľahčujú vykašliavanie hlienu pri exacerbácii ochorenia. Mukolytikum N - acetylcysteín má aj antioxidačné účinky a môže mať pozitívny efekt na zníženie výskytu exacerbácií.

3.1.2 Eozinofilné bronchiálne ochorenia

- **(Neastmatická) Eozinofilná bronchitída**

Eozinofilná bronchitída je bežnou príčinou vlhkého, produktívneho, chronického kašľa. Charakteristickým znakom je vykašliavanie spúta, prítomnosť eozinofilového zápalu v dýchacích cestách, ktorý je podobný alergického zápalu u klasickej bronchiálnej astmy. Avšak na rozdiel od astmy u eozinofilnej bronchitídy neastmatického typu nedochádza k obštrukcii a hyperreaktivite dýchacích ciest. Ďalšie rozdiely medzi uvedenými ochoreniami sa týkajú infiltrácie mastocytov v stene dýchacích ciest. U alergickej astmy je prítomná infiltrácia epitelu aj hladkej svaloviny. V prípade eozinofilnej bronchitídy sú mastocyty infiltrované len v epitely dýchacích ciest. Môže byť prítomná alergická rinitída a pozitívny nález IgE protilátok. V prípade uvedeného ochorenia však kašeľ neodpovedá na klasickú antitusickú liečbu. Liečba si vyžaduje dlhodobé podávanie inhalačných kortikosteroidov. Dĺžka liečby a dávka sú zvyčajne individuálne.

- **Kašľový variant astmy**

Uvedené ochorenie je typom astmy, u ktorej je kašeľ dominantným symptómom. U väčšiny pacientov je diagnostikovaná zvýšená reaktivita dýchacích ciest a pozitívny bronchodilatačný test. Eozinofilový zápal je podobný klasickej alergickej astme. Eozinofily sú zvýšené v spúte, BAL tekutine a sliznici dýchacích ciest. Podobne ako pri klasickej astme dochádza k remodelácii dýchacích ciest, ktorá však môže byť následkom

dlhodobej mechanickej záťaže kašľom. Zápalové mediátory ako histamín, prostaglandín D₂, prostaglandín E₂, cysteinylované leukotriény, substancia P, and znížené pH v povrchovej tekutine dýchacích ciest dráždia signifikantne kašľové receptory.

Ochorenie je častejšie u žien. Kašeľ je suchý, dráždivý s malou tvorbou spúta. Kašľanie je intenzívnejšie počas spánku, v neskorých nočných a skorých ranných hodinách. Exacerbáciu kašľa môžu vyvolať vírusové ochorenia, fajčenie, fyzická záťaž, chladný vzduch a daždivé počasie. Schéma liečby uvedeného ochorenia spočíva v podávaní uvoľňovačov astmy (krátkodobo - pôsobiacich bronchodilatancií) a kontrolov astmy (protizápalových liečiv a dlhodobo - pôsobiacich bronchodilatancií) ako pri alergickej astme.

- **Atopický kašeľ**

Atopický kašeľ predstavuje jednu z foriem tzv. eozinofilových ochorení dýchacích ciest. Týka sa atopických pochodov s eozinofilovou tracheobronchitídou, bez bronchiálnej hyperreaktivity. Dominantným symptómom je neproduktívny kašeľ, začínajúci šteklením laryngu. Kašeľ môže byť vyvolaný rôznymi podnetmi, chladným vzduchom, teplým vzduchom, rečou, pasívnym fajčením, záťažou, dráždivými vôňami atď. Kašeľ je najfrekvencovanejší nadránom a pri prebúdzaní. Približne 80 - 90 % pacientov má zvýšený počet eozinofilov v spúte, ale počet je nižší ako pri kašľovom variante astmy. Bronchoskopické vyšetrenia preukázali, že u množstva pacientov s atopickým kašľom je prítomná infiltrácia submukózneho tkaniva eozinofilmi, pričom nemusia byť prítomné v BAL. Množstvo vydychovaného NO (eNO) ako biomarkera eozinofilového zápalu dolných dýchacích ciest je výraznejšie nižšie ako pri kašľovom variante astmy a bronchiálnej astme. Vyšetrenie citlivosti kašľového reflexu na inhalovaný kapsaicín môže byť v mnohých prípadoch v norme. Na rozdiel od kašľového variantu astmy vo väčšine prípadov atopický kašeľ neprechádza do bronchiálnej astmy.

Základom liečby atopického kašľa je podanie antagonistov H_1 receptorov druhej generácie. Vo vážnejších prípadoch je potrebná liečba inhalačnými alebo perorálnymi kortikosteroidmi.

3.1.3 Postinfekčný kašeľ

Najčastejšou príčinou akútneho a subakútneho kašľa sú vírusové a bakteriálne infekcie dolných dýchacích ciest vyvolávajúce akútnu alebo chronickú tracheitídu, bronchitídu, zápal pľúc a pohrudnice, tuberkulózu pľúc. Medzi najčastejšie patogénny ovplyvňujúce funkciu dýchacích ciest patria vírusy chrípky. Akútna tracheitída a bronchitída sú najčastejšie sprevádzané neutíšiteľnými nočnými záchvatmi kašľa. V horizontálnej polohe sa zvyšuje prekrvenie dýchacích ciest a záchvaty kašľa, preto má pacient potrebu uložiť sa do sedu. V prípade vírusových, mykoplazmových a chlamýdiových infekcií dýchacích ciest môže postinfekčný kašeľ pretrvávať niekoľko mesiacov.

Počas vírusových a bakteriálnych infekcií dochádza k tvorbe zápalových mediátorov, cytokínov a chemokínov ktoré dráždia kašľové receptory, v najvyššej miere zakončenia C - vlákien tzv. „chemosenzorov“ dýchacích ciest, čím dochádza k priamej stimulácii kašľového reflexu. Sekundárne dochádza k modulácii kašľovej odpovede ovplyvnením funkcie mukociliárneho klírensu. Zápal zvyšuje sekréciu mukózných žliaz respiračného epitelu, čím dochádza k tvorbe viskózneho ťažko vykašľateľného hlienu a zároveň môže dôjsť k sekundárnej cíliopatii, zníženiu pohybu riasiniek respiračného epitelu, hromadeniu hlienu v dýchacích cestách, ktorý stimuluje kašľový reflex. Zápalové mediátory zároveň aktivujú respiračný epitel, potencujú tvorbu ďalších zápalových cytokínov a chemokínov, zvyšujú prekrvenie dýchacích ciest a tvorbu edému. Dôležitým faktorom, ktorý môže stimulovať kašľový reflex je aj zvýšenie kontrakčnej aktivity hladkej svaloviny.

Postinfekčný kašeľ pretrváva aj niekoľko týždňov. Nie je ho potrebné tlmieť podaním antitusík. V priebehu času vymizne spontánne. Uľahčenie odstraňovania a vykašľanie hlienu je možné zvýšiť krátko – dobým podaním bronchodilatancií (SABA alebo SABA). LABA dokonca zvyšujú aj frekvenciu pohybu cilií a zlepšujú mukocilárny klírens.

3.1.4 Kašeľ a nádory pľúcnej etiológie

V prípade nádorov pľúc je častým príznakom ochorenia chronický, úporný a suchý kašeľ. Intenzita kašľa je vyššia v počiatočných štádiách ochorenia. Neskôr môže dôjsť k adaptácii kašľových receptorov a zníženiu intenzity kašľa. U fajčiarov so suchým kašľom a pokašliavaním sa často pri nádoroch pľúc mení charakter kašľa. Symptómom býva aj bolesť v hrudníku, najmä pri nádychu a kašľaní, dýchavičnosť, únava, nechutenstvo a strata hmotnosti. Pacient môže mať zachrípnutý hlas alebo problémy spojené so syndrómom hornej dutej žily, ktoré sa prejavia zväčšením krčných žíl a neskôr opuchom tváre a krku. Často je sprievodným znakom aj dlhodobé vykašliavanie väčšieho množstva čistej nezrazenej krvi.

3.1.5 Choroby horných dýchacích ciest

Syndróm kašľa spojený s ochoreniami horných dýchacích ciest (UACS - upper airway cough syndrome) je častou príčinou chronického kašľa ako u detí tak aj u dospelých pacientov. V mnohých prípadoch môže byť kašeľ jediným alebo dominantným symptómom ochorenia. Dráždením nosovej sliznice nedochádza priamo k indukcii kašľa ale pravdepodobne zohráva úlohu v modulácii kašľovej odpovede. Dýchacími cestami sa šíria patologické agensy, cirkuláciou sú z oblasti horných dýchacích ciest transportované zápalové mediátory, ktoré v dolných dýchacích cestách dráždia aferentné nervové zakončenia a podieľajú sa na stimulácii kašľa. V prípade chorôb horných dýchacích ciest je častou príčinou kašľa tzv. postnasal drip, syndróm zatekania hlienu do hypofaryngu

a laryngu po zadnej stene hrtana a hltana. Z ochorení horných dýchacích ciest sú najčastejšou príčinou kašľa chronická rinitída, sinusitída, rinosinusitída prebiehajúce na sliznici nosa a v prínosových dutinách alebo súbežne. V prípade akútnej subglotickej laryngitídy (*Laryngitis acuta subglottica*) vzniká typický náhly, štekavý kašeľ. Pacient má inspiračný stridor, prípadne ďalšie známky dyspnoe. V ďalšom priebehu ochorenia dochádza k hypersekrécii hlienu s následným vlhkým kašľom a vykašliavaním hlienového sekrétu. Pri akútnej laryngitíde (*Laryngitis acuta*) je kašeľ na začiatku suchý neproduktívny, sprevádzaný bolesťou pri kašli. Dráždivý kašeľ zvyšuje prekrvenie hrtanu. V ďalšom priebehu ochorenia sa zvyšuje množstvo sekrétu a mení sa kvalitou na hnisavý hlien. *Laryngotracheobronchitis acuta pseudomembranacea et crustosa* je závažným ochorením, ktorého prejavom je taktiež nočný dráždivý kašeľ. Stav si často vyžaduje intenzívnu liečbu s odsávaním krúst z oblasti trachey. Pri chronickej faryngitíde je typickým častý, suchý ale mierny kašeľ tzv. „pokašliavanie“.

3.2 Ďalšie príčiny kašľa

3.2.1 Kašeľ vznikajúci počas liečby inhibítormi ACE

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE - I) patria v súčasnosti k liekom prvej voľby v terapii chronického zlyhania srdca a hypertenzie. Frekventované klinické využitie uvedenej skupiny súvisí s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov v oblasti CNS a pri ovplyvnení metabolizmu lipidov, glukózy a kyseliny močovej.

Najčastejším vedľajším účinkom pri liečbe ACE - I je negatívne ovplyvnenie respiračného systému, ktoré sa manifestuje suchým dráždivým kašľom, dyspnoe a sipotom. Kašeľ väčšinou začína pocitom šteklenia v laryngu a prechádza do záchvatov kašľa, ktorý obmedzuje denné aktivity postihnutého jedinca. Frekvencia výskytu kašľa sa líši v závislosti na zdroji informácií, ale podľa niektorých údajov môže predstavovať až 30 % zo všetkých pacientov liečených ACE - I. Kašeľ vyvolaný ACE - I zaradujeme

do skupiny suchého neproduktívneho kašľa často sa zhoršujúceho v noci. Kašeľ sa môže objaviť po niekoľkých dňoch podávania ale aj mesiacoch liečby. Po vysadení uvedeného liečiva sa stráca v priebehu niekoľkých dní. Neexistuje presný diagnostický postup, ktorým by bolo možné odlíšiť kašeľ vyvolaný podávaním ACE - I od bežného kašľa vyvolaného napr. vírusovým ochorením. Jediným riešením na rozpoznanie príčiny kašľa je vysadenie uvedeného typu liečiva. Výskyt kašľa následkom terapie inhibítormi ACE je nezávislý od typu základného ochorenia, akým môže byť esenciálna, renovaskulárna hypertenzia alebo chronické zlyhanie srdca. Takisto nie je rozdiel vo frekvencii výskytu kašľa v závislosti od typu a chemickej štruktúry ACE - I. Je zaujímavé, že kašeľ sa častejšie vyskytuje u žien po menopauze a menej často u fajčiarov. V prípade fajčenia a nižšieho výskytu kašľa po ACE - I je možné uvedenú skutočnosť vysvetliť tak, že fajčenie spôsobuje hyposenzibilizáciu zakončení C - vlákien, ktoré sú zodpovedné za vznik kašľa po chemickom podnete.

Dyspnoe a sipot ako nežiaduci účinok liečby ACE – I predstavujú len 1/10 frekvencie výskytu kašľa. Zvýšenie bronchiálnej reaktivity následkom podania ACE - I je rizikové najmä u pacientov s bronchiálnou astmou, u ktorých zvýšenie bronchokonstrikčnej aktivity hladkej svaloviny môže vyústiť do bronchospazmu alebo do potenciácie kašľového reflexu.

Príčinou vzniku kašľa spojeného s podávaním ACE - I je inhibícia kinín - kallikreínového systému a následná kumulácia bradykinínu v dýchacích cestách. ACE je zodpovedný za degradáciu bradykinínu na inaktívne produkty. Bradykinín dráždi C - vlákna priamo alebo axónovým reflexom dochádza k vyplavovaniu tachykinínov (substancie P, neurokinínu A, B a CGRP) z nervových zakončení. Tachykiníny patria medzi neurotransmitery, ktoré dráždia RAR kašľové receptory a zakončenia C - vlákien a tým prispievajú ku vzniku suchého dráždivého kašľa. Zvýšenie koncentrácie

bradykinínu v dýchacích cestách súvisí aj s výskytom angioneurotického edému počas liečby inhibítormi ACE.

Kašeľ vyvolaný podávaním ACE - I nie je možné odstrániť farmakologickou intervenciou. Centrálne aj periférne antitusiká sú neúčinné pri potlačení uvedeného typu kašľa. Jediným riešením je vysadenie ACE - I z terapie chronického zlyhania srdca a hypertenzie a nahradiť ho inhibítorom angiotenzínových receptorov (sartanom). Určité zníženie výskytu kašľa a ďalších nežiaducich respiračných účinkov je možné dosiahnuť kombinovaným podávaním ACE - I s blokátorom kalciových kanálov. Blokátory kalciových kanálov typu L majú podľa niektorých experimentálnych štúdií antitusický a bronchodilatačný účinok. Vzhľadom na negatívny vplyv antagonistov kalciových kanálov na priebeh chronického zlyhania srdca je možné kombináciu s inhibítorom ACE (s cieľom minimalizovať vznik kašľa) využiť len pri liečbe hypertenzie.

Rizikovou farmakologickou skupinou, ktorá môže zvýšiť nežiaduce účinky ACE - I v oblasti respiračného systému, výskyt kašľa a bronchokonstrikcie, sú neselektívne antagonisty beta - receptorov (tzv. beta -blokátory).

3.2.2 Gastroezofágový reflux

Gastroezofágová refluxná choroba (GERD) je častým dôvodom chronického kašľa. GERD je ochorenie pažeráka komplexnej etiológie s klasickými príznakmi ako sú pálenie záhy a regurgitácia. Okrem dominantných symptómov môžu byť u pacienta pozorované mimopažerákové príznaky a stavy ako sú: zachrípnutie, chronický kašeľ, chronická bolesť hrudníka, laryngitída, faryngitída, rekurentná *otitis media*, dentálne erózie, chronická sinusitída, postnazálny drip, rekurentná pneumónia, pulmonálna fibróza, laryngeálne ulcerácie až rakovina laryngu a faryngu.

K mimopažerákovým prejavom GERD dochádza pravdepodobne viacerými mechanizmami. Refluxát pôsobí dráždivo na sliznicu laryngu a faryngu čím dochádza

k jej iritácii. Aspirácia refluxátu obsahujúceho mikroaerosól HCl dráždi dýchacie cesty, vyvoláva kašeľ a zvyšuje reaktivitu dýchacích ciest. Refluxát obsahuje okrem kyseliny chlorovodíkovej, pepsínu aj žľčové kyseliny a pankreatické enzýmy, ktoré poškadzujú tkanivo. Nepriamo môže dôjsť k aktivácii dýchacieho traktu a kašľa distálnym ezofago-tracheobronchiálnym vágovým reflexným mechanizmom. Poškodené epitelové bunky uvoľňujú zápalové cytokíny, ktoré taktiež prispievajú k rozvoju zápalu. Aktivované zakončenia nervových C - vlákien uvoľňujú axónovým reflexom tachykiníny, ktoré vyvolávajú neurogénny zápal, kontrahujú hladkú svalovinu, zvyšujú sekréciu hlienu, vaskulárnu permeabilitu a indukujú kašeľ.

V súčasnosti neexistujú štandardné odporúčania pre manažment kašľa spojeného s GERD. Po vylúčení pľúcnej príčiny kašľa (bronchiálna astma) sa odporúča klasická antisekrečná liečba inhibítormi protónovej pumpy, podanie prokinetík (metoklopramid, domperidon atď), chirurgické, režimové a diétne opatrenia.

3.2.3 Psychogénny kašeľ

Existuje množstvo prípadov, kedy nie je možné nájsť racionálne vysvetlenie príčiny kašľa a súvisia so zlým psychickým stavom pacienta. Psychogénny kašeľ sa v 90 % prípadov vyskytuje u detí, najčastejšie u dievčat v období puberty. Môže byť prechodný alebo chronický s minimálnym výskytom v noci. Kašeľ je zvyčajne suchý v podobe krátkeho odkašliavania alebo sa môže podobat' štekavému kašľu, ktorý obťažuje okolie.

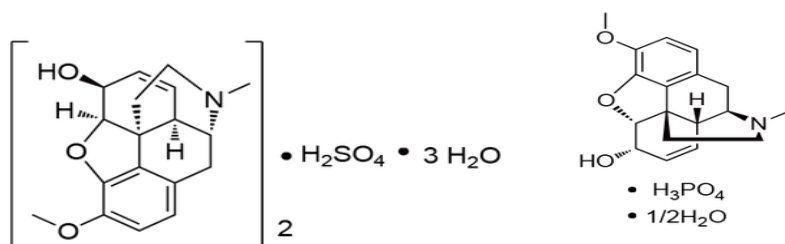
Kašeľ v tomto prípade zaradíme medzi psychosomatické ochorenia, u ktorých nie je jasné či kašeľ je príčinou alebo následkom psychickej poruchy. Často sú pridruženými stavmi úzkosti, depresie a poruchy spánku. Psychogénny kašeľ nereaguje na podanie antitusík, mukolytík a antiastmatík. Liečba psychogénneho kašľa patrí do rúk psychiatra.

3.3 Komplikácie chronického kašľa

- ✓ Natrhnutie/ pretrhnutie svalov, pretrhnutie pľúc (pneumotorax)
- ✓ Bolesť svalov, kĺbov, kostí hrudníka
- ✓ Zlomeniny kostí a stavcov
- ✓ Prebúdzanie zo spánku
- ✓ Vracanie, poruchy prijímania potravy
- ✓ Bolesť hlavy, závraty až strata vedomia
- ✓ Zachrípnutie
- ✓ Inkontinencia moču a stolice
- ✓ Strach, úzkosť z možného závažného pľúcneho ochorenia
- ✓ Problémy pri vykonávaní pracovných úkonov
- ✓ Sociálna izolácia (vyhýbanie sa stretnutiam s ľuďmi, problémy s komunikáciou)

4. ANTITUSIKÁ

4.1 Kodeín



Obr. 2 Registrované chemické štruktúry kodeínu: sulfát kodeínu, fosfát kodeínu

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

✓ Antitusický účinok

Kodeín patrí do skupiny opioidných antitusík, ktoré sa označujú aj ako centrálne pôsobiace. Pôsobí ako priamy agonista opioidných receptorov v CNS. Mechanizmus antitusického účinku kodeínu nie je kompletne objasnený. Dominantným mechanizmom antitusického účinku je agonistické pôsobenie na opioidný receptor μ_2 (mí), ktorý je zodpovedný za inhibíciu kašľového reflexu na centrálnej úrovni, pravdepodobne v NTS. Avšak antitusický účinok kodeínu nie je možné úplne eliminovať podaním antagonistu opioidných receptorov naloxónu. Z uvedeného vyplýva, že schopnosť kodeínu inhibovať kašľový reflex bude pravdepodobne vyvolaná ovplyvnením aj ďalších receptorových systémov. Kodeín v CNS zvyšuje aktivitu inhibičného neurotransmitera gama - aminomaslovej kyseliny (GABA) a zároveň je aj antagonistom excitačných NMDA receptorov. Okrem toho kodeín stimuluje aj ďalšie typy opioidných receptorov μ_1 a κ (kapa). Z uvedeného dôvodu je schopný okrem inhibície kašľa vyvolať aj ďalšie účinky typické pre agonistov opioidných receptorov.

✓ **Analgetický účinok**

Kodeín zvyšuje prah vnímania bolesti a vyvoláva analgéziu. Analgetický účinok je vyvolaný inhibíciou ascendentného prenosu bolesti do zadných rohov miechy a aktiváciou descendentných mechanizmov kontrolujúcich bolesť. Kodeín patrí medzi slabé analgetiká morfinového typu. Jeho analgetický potenciál sa zvyšuje kombináciou s neopioidným analgetikom paracetamolom, ktorá sa často hovorovo označuje ako co - codamol.

✓ **Eufória**

Po terapeutickej jednotlivej dávke kodeínu dochádza k pocitom povznesenej nálady a úľavy od úzkosti a strachu. Aj keď je euforizujúci potenciál kodeínu relatívne nízky, môže byť potencovaný vyššími dávkami a kombináciou s inými liečivami.

✓ **Sedácia**

Podanie vyšších dávok kodeínu je sprevádzané pocitom vnútorného pokoja, odstránením napätia až ospalivosťou. Kombinácia kodeínu s liečivami zo skupiny hypnotík - sedatív môže vyvolať výraznejšiu depresiu CNS. Rizikovou skupinu predstavujú geriatrický pacienti. Kodeín podávaný vo vysokých dávkach môže narušiť architektoniku spánku a mení pomer medzi REM a NREM (non - REM) fázou spánku.

✓ **Respiračný systém**

Všetky opioidné analgetiká môžu vyvolať útlm dýchania inhibíciou centier mozgového kmeňa regulujúcich dýchanie. Uvedený účinok kodeínu je závislý od dávky a nastáva pri toxických dávkach. Riziko útlu dýchania sa zvyšuje pri kombinácii kodeínu s celkovými anestetikami, alkoholom, hypnotikami, sedatíva-mi, počas spánku alebo u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom, astmou, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a *cor pulmonale*. Kodeín prechádza placentárnou bariérou a ak je podaný vo vysokých dávkach pred pôrodom môže vyvolať dočasnú depresiu dýchania u novorodenca.

Kodeín v dýchacích cestách znižuje sekréciu serózných žliaz, zvyšuje viskozitu hlienu, môže spôsobiť tvorbu hlienových zátok, zvyšuje riziko astmatických záchvatov u jedincov so zvýšenou reaktivitou dýchacích ciest. Zároveň stimuluje vyplavovanie histamínu z mastocytov, čo môže viesť u hypersenzitívnych jedincov k bronchokonstrikcii.

✓ **Mióza**

Agonisty μ a κ receptorov vyvolávajú miózu kontrakciou pupilárneho sfinktera. Na vznik miózy (tzv. zreničky veľkosti špendlíkovej hlavičky) nevzniká tolerancia ani po dlhodobom podávaní opioidov. Z uvedeného dôvodu je výborným diagnostickým znakom na identifikáciu jedincov závislých na opioidoch.

✓ **Nauzea a vracanie**

Vysoké dávky kodeínu môžu hlavne na začiatku liečby vyvolať nauzea a vracanie stimuláciou chemorecepčnej zóny v mozgovom kmeni.

✓ **Kardiovaskulárny systém**

Kodeín nemá priamy účinok na fungovanie myokardu. Účinky opioidných agonistov na kardiovaskulárny systém sú spôsobené zvýšeným vyplavovaním histamínu z mastocytov a bazofilov. U pacientov s vaskulárnymi ochoreniami môže kodeín vyvolať vazodilatáciu a ortostatickú hypotenziu. Rizikovou skupinou pri podaní kodeínu sú pacienti so zmenami cerebrálnej cirkulácie a s úrazmi hlavy.

✓ **Gastrointestinálny systém**

Zápcha je typickým nežiaducim účinkom po podaní kodeínu. Opioidy zvyšujú tonus hladkej svaloviny čreva, znižujú peristaltiku a predlžujú čas vyprázdňovania žalúdka. Spomalená pasáž vedie k zvyšovaniu reabsorpcie vody a k zahusteniu obsahu čriev. Kodeín môže negatívne ovplyvňovať biliárnu a pankreatickú sekréciu, vyvoláva spasmus svaloviny žlčových ciest a zvyšuje tlak v žlčníku. Z uvedeného dôvodu by sa nemal podávať pri žlčovej kolike alebo v prípade chirurgického zásahu v oblasti žlčových ciest.

✓ **Urogenitálny trakt**

Vysoké dávky kodeínu zvyšujú tonus a kontrakciu močovodov. Dominantnejší je antidiuretický účinok vyvolaný útlmom reflexného vyprázdňovania mechúra, zvýšením jeho objemu a zvýšením tonusu externého sfinktera. Na retenciu moču vzniká počas dlhodobého chronického podávania tolerancia. Podávanie kodeínu sa neodporúča pri renálnom zlyhaní.

Kodeín antagonizuje účinok oxytocínu v maternici, znižuje kontraktilitu maternice a môže predlžovať čas pôrodu.

✓ **Koža**

Za nežiaduce účinky kodeínu v oblasti kože je zodpovedný histamín uvoľňovaný z mastocytov. Podanie kodeínu spôsobuje vazodilatáciu v mikrocirkulácii, môže vyvolať sčervenanie kože (v oblasti tváre, krku a hrudníka) a opuchy. Dráždenie senzitívnych nervových zakončení spôsobuje svrbenie.

✓ **Závislosť**

Dlhodobé podávanie kodeínu vyvoláva toleranciu, ktorá je často dôvodom na zvyšovanie dávok a spolu s miernym euforizujúcim účinkom sú rizikom vzniku závislosti. Potenciál kodeínu na vznik závislosti je relatívne nízky, pretože vyvoláva len miernu eufóriu. Tendencia ku vzniku závislosti môže byť potencovaná kombináciou s ďalšími liečivami ktoré stimulujú CNS. Po vysadení antitusika sa môžu vyskytnúť príznaky abstinenčného syndrómu, ktorý je síce v porovnaní s ostatnými opioidmi relatívne mierny. Z uvedeného dôvodu sa odporúča v prípade dlhodobého podania kodeínu postupné znižovanie dávok.

○ **Indikácie a dávkovanie**

Kodeín je indikovaný na liečbu dráždivého neproduktívneho kašľa rôzneho pôvodu. Okrem toho sa používa ako analgetikum pri diagnostických výkonoch, na tlmenie

akútnej, stredne silnej bolesti, ktorú nie je možné manažovať neopioidnými analgetikami. Pri liečbe bolesti sa na zvýšenie účinku a redukciu výskytu tolerancie odporúča kombinovať kodeín s neopioidnými analgetikami.

Kodeín sa dávkuje v množstve 15 - 30 mg trikrát denne. Na tlmenie kašľa u dospelého pacienta sa odporúča maximálna denná dávka 120 mg. Ak je nevyhnutné pri dlhodobom podávaní zvyšovať dávky kvôli vzniku tolerancie, maximálna denná dávka kodeínu nesmie presiahnuť 240 mg. Odporúčaná dávka kodeínu je u detí a dospievajúcich vo veku od 12 rokov 15 - 30 mg každých 6 hodín. Liečba kodeínom by mala trvať čo najkratšiu dobu (optimálne 3 dni). Benefit a riziko dlhodobého podávania by malo byť zvážené podľa stavu pacienta.

○ **Kontraindikácie podania**

- ✓ Precitlivenosť na liečivo
- ✓ Liečba kašľa u detí vo veku do 12 rokov (u mladších detí je vyššie riziko vzniku nežiaducich účinkov)
- ✓ Vážne problémy s dýchaním spojené s hypoxiou a/ alebo hyperkapniou
- ✓ COPD vo vyššom štádiu
- ✓ *Cor pulmonale*
- ✓ Nekontrolovaná bronchiálna astma
- ✓ Paralytický ileus
- ✓ Mierne až závažné zhoršenie funkcie pečene
- ✓ Akútna intoxikácia alkoholom a hypnotikami (zvyšuje riziko respiračného zlyhania)
- ✓ Deti a dospievajúci vo veku do 18 rokov po tonzilektómii a/alebo adenoidektómii kvôli riziku syndrómu obštrukčného spánkového apnoe (zvyšuje riziko respiračného zlyhania po podaní kodeínu)
- ✓ Pacienti so zvýšenou aktivitou cytochrómu P450 izoformy CYP2D6

○ **Farmakokinetika**

Kodeín sa podáva perorálne. Hodnoty plazmatickej koncentrácie dosiahnu maximum do 1 hodiny od podania. Približne 50 % podanej dávky liečiva je metabolizované prvým priechodom pečeňou. Väzba na plazmatické bielkoviny je relatívne nízka 25 - 30 %. Kodeín prechádza do materského mlieka a môže u dojčat'a spôsobiť depresiu dýchania. Kodeín a jeho metabolity sú vylúčené z organizmu do 48 hodín od podania obličkami. Metabolizmus kodeínu prebieha v pečeni, časť kodeínu je vylúčená z organizmu v nezmenenej forme. Hlavnou metabolickou cestou je glukuronidácia na kodeín - 6 - glukuronid. Sekundárnymi metabolickými dráhami kodeínu sú O - demetylácia na morfín a N - demetylácia na norkodeín, ktoré sú následne konjugované s kyselinou glukurónovou. Demetylácia kodeínu na morfín je katalyzovaná izoformou CYP2D6 cytochrómu P450. Genetický polymorfizmus uvedeného enzýmu môže ovplyvňovať metabolizmus kodeínu, plazmatické hladiny a tým ako jeho účinnosť tak aj výskyt nežiaducich účinkov. U pacientov so zvýšenou aktivitou CYP2D6 dochádza k zvýšenej tvorbe metabolitov s opioidným účinkom, zvyšuje sa riziko vzniku nežiaducich účinkov morfinového typu. Asi 7 % kaukazskej populácie má zvýšenú aktivitu CYP2D6.

○ **Liekové interakcie kodeínu**

- ✓ Benzodiazepíny, barbituráty, typické neuroleptiká, alkohol a antagonisty H₁ receptorov prvej generácie potencujú sedatívne účinky kodeínu
- ✓ Benzodiazepíny, barbituráty, inhalačné anestetiká a alkohol môžu zvýšiť pravdepodobnosť útlmu dýchacieho centra
- ✓ Inhibítory MAO zvyšujú účinok kodeínu, ale potencujú aj jeho nežiaduce účinky
- ✓ Kodeín zvyšuje analgetický účinok neopoidných analgetík

- ✓ Kombináciou s parasimpatolytikami sa zvyšuje riziko ťažkej zápchy až paralytického ileu a retencie moču

- **Nežiaduce účinky**

Po podaní odporúčanej jednotlivej dávky kodeínu a jeho krátkodobom podaní je výskyt nežiaducich účinkov relatívne nízky. Pravdepodobnosť výskytu sa zvyšuje pri vyšších dávkach, dlhodobom podávaní a u pacientov so zvýšenou aktivitou izoenzýmu cytochrómu P450 CYP2D6. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria:

- ✓ Hypersenzitívne reakcie na podanie liečiva
- ✓ Poruchy nervového systému: sedácia (od miernej únavy až po somnolenciu), bolesť hlavy, závrat
- ✓ Poruchy dýchania, hypoventilácia
- ✓ Gastrointestinálne poruchy: obstipácia, nevoľnosť a vracanie
- ✓ Poruchy kože a podkožného tkaniva: žihľavka a svrbenie
- ✓ Poruchy funkcie obličiek a močových ciest: retencia moča

- **Gravidita a laktácia**

Kodeín je lipofilné liečivo, ktoré prechádza placentárnou bariérou. Z hľadiska gravidity a laktácie je nebezpečný hlavne účinok metabolitu kodeínu morfinu. Výskyt nežiaducich účinkov morfinového typu je zvýšený pri vysokých dávkach kodeínu a u žien so zvýšenou aktivitou izoenzýmu cytochrómu P450 CYP2D6, kedy dochádza v procese metabolizmu kodeínu k zvýšenej tvorbe morfinu v organizme. Kodeín môže znižovať kontraktilitu maternice, predlžovať pôrod a spôsobiť malformácie plodu. Najrizikovejším obdobím je podanie v prvom trimestri. Ak je podávaný počas gravidity môže vyvolať depresiu dýchania novorodenca alebo abstinenčné príznaky: abnormálne reflexy, zvýšený svalový tonus, kŕče, hnačka, potenie. Kodeín je kontraindikovaný počas

dojčenia pretože nie sú dostupné presné údaje o jeho koncentrácii v materskom mlieku. Podľa všeobecných informácií o opioidných analgetikách prestupuje do materského mlieka približne 1 % podanej dávky. Najmä u žien so zvýšenou aktivitou izoenzýmu cytochrómu P450 CYP2D6 môže byť účinok podania kodeínu počas laktácie na novorodenca fatálny.

○ **Predávkovanie a liečba otravy**

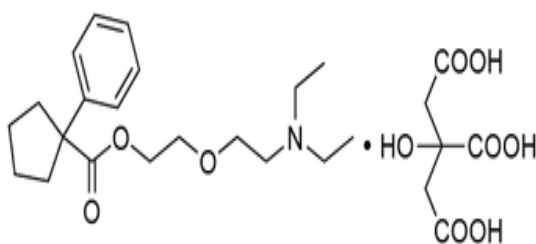
Najvyšším rizikom intoxikácie kodeínom je respiračná depresia a kóma. Mierny stupeň otravy sa prejaví ospalosťou, znížením fyzickej aktivity a poruchami mentálnych procesov. Pri závažnejšej forme otravy pacient neodpovedá na vonkajšie stimuly a upadá do kómy. Ďalšími prejavmi môžu byť bolesti hlavy, mióza, retencia moču, hypotenzia, bradykardia, kŕče kostrového svalstva (hlavne u detí). Vazodilatácia v oblasti kože je spôsobená vyplavením histamínu a vyvoláva po podaní kodeínu zčervenanie kože a pruritus.

Úvodné fázy liečby otravy kodeínom by mali byť zamerané na stabilizáciu pacienta, zabezpečenie dýchania a ďalších vitálnych funkcií. Schéma základných laboratórnych vyšetrení by mala obsahovať kvantitatívne stanovenie plazmatických hladín liečiva, stanovenie hladiny plynov v arteriálnej krvi, stanovenie glukózy, pečňové funkčné testy, vyšetrenie renálnych funkcií a kompletný krvný obraz. Dôležité je zabezpečiť dekontamináciu a elimináciu liečiva z organizmu. Vyvolanie vracania sa ako dekontaminačná metóda pri otrave kodeínom neodporúča. Dôvodom je možnosť aspirácie zvratkov ak by došlo k útlmu dýchania. Podanie aktívneho adsorpčného uhlia v dávke 1 g/kg hmotnosti pacienta zníži absorpciu liečiva z gastrointestinálneho traktu. Aktívne uhlie by sa malo podať do 1 hodiny pri otrave kodeínu vo forme klasickej tablety.

Kľúčovým prístupom v liečbe otravy kodeínom je intravenózne podanie neselektívneho antagonistu opioidných receptorov naloxónu. Naloxón sa aplikuje

v nízkej úvodnej dávke 0,4 mg. Dávka sa opakuje a postupne zvyšuje až na 2 mg každé 2 - 3 minúty. Maximálna terapeutická dávka naloxónu je 10 mg. Ak dávka 10 mg naloxónu nevedie k úprave stavu pacienta je potrebné zvážiť či je diagnóza intoxikácia kodeínom správna.

4.2 Pentoxyverín



Obr. 3 Registrovaná chemická štruktúra pentoxyverínu: pentoxyverín citrát

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

Pentoxyverín je zaradovaný do skupiny centrálne pôsobiacich antitusík. Presný mechanizmus účinku liečiva nie je úplne objasnený, ale pravdepodobne budú za jeho kašeľ - supresívne účinky zodpovedné viaceré centrálne ale aj periférne mechanizmy. Pentoxyverín je antagonistom muskarínových receptorov (typu M_1) a agonistom opioidných receptorov σ (sigma). Okrem toho inhibuje napäťovo - riadené sodíkové kanály aferentných nervov a má mierny lokálne anestetický efekt. Z hľadiska liečby kašľa je pozitívom aj jeho mierne bronchodilatačné pôsobenie, ktoré je vyvolané inhibíciou muskarínových receptorov hladkej svaloviny dýchacích ciest. Avšak vyššie dávky liečiva svojím parasympatolytickým účinkom podobným atropínu znižujú sekréciu exokrinných žliaz, vyvolávajú pocit sucha v ústach, mydriázu, zvyšujú vnútroočný tlak, spôsobujú tachykardiu, hnačky, retenciu moča, agitáciu pacienta a halucinácie.

○ **Indikácie a dávkovanie**

Pentoxyverín sa odporúča na tlmenie suchého neproduktívneho kašľa u detí aj dospelých. U dospelých a dospievajúcich vo veku od 14 rokov je jednotlivá dávka 20 až 30 mg, ktorá sa môže opakovať každých 6 až 8 hodín. Maximálna denná terapeutická dávka je 120 mg. U detí vo veku od 6 do 13 rokov je maximálna denná dávka 1 - 2 mg /kg telesnej hmotnosti rozdelená do 3 - 4 jednotlivých dávok. U mladších detí vo veku od 2 do 5 rokov sa podáva v dennej dávke 0,5 - 1 mg / kg telesnej hmotnosti.

○ **Kontraindikácie a upozornenia**

- ✓ Precitlivenosť na liečivo
- ✓ Respiračné zlyhanie alebo útlm CNS
- ✓ Insuficiencia pečene
- ✓ Gravidita a laktácia
- ✓ Deti vo veku do 2 dvoch rokov
- ✓ Glaukóm a benígna hyperplázia prostaty (kvôli parasympatolytickým účinkom)

○ **Farmakokinetika**

Liečivo je rýchlo absorbované z gastrointestinálneho traktu a maximum plazmatickej koncentrácie dosiahne do 2 hodín. Plazmatický polčas je 3 hodiny. Po perorálnom podaní je rozkladaný v pečeni v procese prvého priechodu pečeňou a jeho biologická dostupnosť je 50 %. Pentoxyverín je metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 izoformou CYP2D6 a v menšej miere aj izoformou CYP3A4. Hlavné metabolity sú N - dietylpentoxyverín a 1 - fenylcyklopentán- karboxylová kyselina. Polčas eliminácie je u dospelých 2 hodiny.

- **Liekové interakcie**

- ✓ Látky a liečivá, ktoré majú tlmivý sedatívny účinok na centrálny nervový systém (alkohol, barbituráty, antagonisty H₁ receptorov I. generácie, typické neuroleptiká) zvyšujú sedatívny účinok pentoxyverínu a riziko respiračného zlyhania.
- ✓ Liečivá, ktoré ovplyvňujú aktivitu izoforiem cytochrómu P450 (CYP2D6, CYP3A4) metabolizujúcich pentoxyverín vyvolávajú zmeny plazmatických hladín, účinkov aj nežiaducich účinkov. Príkladom sú liečivá zo skupiny antidepresív SSRI a antiarytmikum propafenón.

- **Nežiaduce účinky**

Výskyt nežiaducich účinkov pri dodržiavaní dávkovania liečiva nie je častý. Môžu sa objaviť reakcie precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií, bolesť v epigastriu, hnačka, nauzea, vracanie, poruchy kože a podkožného tkaniva v zmysle angioedému, urtikárie alebo exantému, ospalosť a zriedkavo dyspnoe.

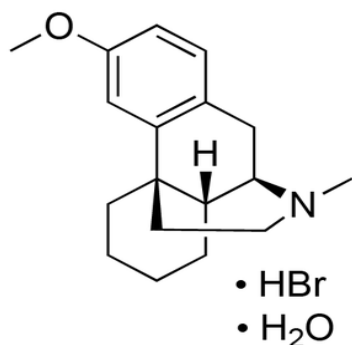
- **Gravidita a laktácia**

V prípade pentoxyverínu neexistujú štandardizované experimentálne štúdie, ktoré by hodnotili reprodukčnú toxicitu liečiva. Z uvedeného dôvodu je kontraindikované jeho podanie počas gravidity. Liečivo prechádza do materského mlieka.

- **Predávkovanie a liečba otravy**

V prípade predávkovania sa môžu vyskytnúť závažne symptómy ako sú útlm dýchania, sedácia a vracanie. Pentoxyverín má parasymptolytické účinky, ktoré sa môžu prejaviť pocitom suchých slizníc, zvýšením vnútroočného tlaku, mydriázou, retenciou moču, tachykardiou, agitáciou a halucináciami. Liečba otravy je symptomatická, dodržaním základných dekontaminačných opatrení a sledovaním životných funkcií.

4.3 Dextrometorfán



Obr. 4 Registrovaná chemická štruktúra dextrometorfánu: hydrobromid dextrometorfánu

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

Dextrometorfán (DXM) je centrálne pôsobiace antitusikum, ktoré znižuje citlivosť kašľového reflexu pôsobením na regulačné oblasti kašľa v predĺženej mieche a NTS. Je používaný ako aktívna látka vo voľno - predajných liečivách proti kašľu. Okrem liečby kašľa je DXM v kombinácii s chinidínom odporúčaný v manažmente pseudobulbárneho afektu (PBA). PBA predstavuje špecifický stav psychickej lability prejavujúci sa epizódami smiechu a/alebo plaču, ktorý sa vyskytuje u niektorých pacientov s neurologickými ochoreniami. Z chemického hľadiska je DXM pravotočivým izomérom opioidného derivátu levometorfánu. Na rozdiel od uvedenej látky nemá analgetické a návykové účinky, pretože nepôsobí na μ a κ opioidné receptory. V minulosti bol DXM zaradovaný medzi opioidné antitusiká, ale jeho kašeľ tlmiaci efekt nie je možné úplne inhibovať neselektívnym antagonistom opioidných receptorov naloxónom. V terapeutických dávkach predstavuje DXM relatívne bezpečné liečivo. Vo vyšších dávkach však DXM pôsobí ako disociatívny halucinogén, účinkom podobný ketamínu a fencyklidínu. Pravdepodobne je uvedený účinok vyvolaný agonistickým pôsobením na

NMDA receptory. Z uvedeného dôvodu je často zneužívaný ako rekreačná droga. Mechanizmus účinky DXM zahŕňa okrem stimulácie NMDA receptorov aj inhibíciu spätného vychytávania serotonínu a stimuláciu opioidných receptorov σ_1 . Aktívny metabolit DXM dextrofán pôsobí ako antagonist glutamátových NMDA receptorov. DXM zvyšuje uvoľňovanie histamínu z mastocytov. Uvedený mechanizmus je zodpovedný za niektoré periférne nežiaduce účinky DXM.

○ **Indikácie a dávkovanie**

DXM je indikovaný na krátkodobý manažment suchého neproduktívneho kašľa. Ako antitusikum sa podáva dospelému pacientovi a deťom nad 12 rokov v dávke 15 mg maximálne 4 - krát denne. Maximálna denná dávka je 60 mg. Liečba by nemala trvať dlhšie ako 10 dní.

○ **Kontraindikácie podania a upozornenia**

- ✓ Precitlivosť na liečivo
- ✓ Liečba kašľa u detí vo veku do 12 rokov (vyššie riziko vzniku nežiaducich účinkov)
- ✓ Deti s atopiou vo veku do 12 rokov (DXM zvyšuje uvoľnenie histamínu z mastocytov)
- ✓ Astma a respiračné ochorenia spojené s hypersekréciou hlienu
- ✓ Pacienti s respiračnou insuficienciou alebo s rizikom rozvoja respiračného zlyhania
- ✓ Pacient liečený anidepresívami so skupiny SSRI alebo inhibítormi MAO
- ✓ Pacient s anamnézou zneužívania psychoaktívnych látok
- ✓ Mierne až závažné poruchy funkcie pečene
- ✓ Akútna intoxikácia alkoholom
- ✓ Pacienti so zníženou aktivitou cytochrómu P450 izoformy CYP2D6 (pomalí metabolizátori)

○ **Farmakokinetika**

Dextrometorfán je rýchlo absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a maximálnu plazmatickú koncentráciu dosiahne do 2 - 3 hodín. Antitusický účinok trvá približne 5 - 6 hodín. Má nízku biologickú dostupnosť, podlieha tzv. „first-pass“ efektu v pečeni. DXM a aktívne metabolity (dextrorfán, 3 - hydroxymorfinan a 3 - metoxymorfinan) sú rýchlo distribuované v organizme. Hlavnou metabolickou cestou DXM je O-demetylácia izoformou CYD2D6 cytochrómu P450. U jedincov so zníženou aktivitou CYD2D6 (pomalí metabolizátori) sa zvyšuje polčas eliminácie liečiva, zvyšuje sa pravdepodobnosť vzniku nežiaducich účinkov DXM. K zvýšeniu plazmatickej hladiny DXM a jeho koncentrácie v moči dochádza aj kombináciou s liečivami inhibujúcich CYD2D6. Dextrorfán a 3 - hydroxymorfinan sú ďalej metabolizované glukuronidáciou a sú vylučované obličkami. Eliminačný polčas DXM liečiva je v rozmedzí 1,5 až 4 hodín. Avšak eliminačný polčas DXM u pomalých metabolizátorov môže byť predĺžený až na 40 hodín.

○ **Liekové interakcie**

- ✓ Antidepresíva so skupiny SSRI zvyšujú účinok a nežiaduce účinky.
- ✓ Inhibítory MAO zvyšujú účinok DXM ale potencujú aj jeho nežiaduce účinky.
- ✓ U pacientov liečených inhibítormi MAO alebo SSRI by mal byť DXM podaný až 2 týždne od ukončenia liečby uvedenými psychofarmakami. Rizikom podania DXM s SSRI alebo inhibítormi MAO je vznik serotonínového syndrómu.
- ✓ Hypnotiká, sedatíva a alkohol zvyšujú centrálnu sedatívnu účinky DXM.
- ✓ Inhibítory CYP2D6 fluoxetín, paroxetín, chinidín a terbinafín zvyšujú plazmatickú hladinu (účinok aj nežiaduce účinky) DXM. Pri súčasnom podaní je potrebné znížiť dávku DXM.

- ✓ Amiodarón, propafenón, sertralín, bupropión, metadón, haloperidol, perfenazín a tioridazín vytesňujú DXM z väzby na plazmatické proteíny a zvyšujú jeho plazmatickú hladinu. Pri súčasnom podaní je potrebné znížiť dávku DXM.

- **Nežiaduce účinky**

Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov sa zvyšuje pri vyšších dávkach, u pacientov so zníženou aktivitou izoenzýmu cytochrómu P450 CYP2D6 a u pacientov liečených inhibítormi CYP2D6. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patria: angioedém, urtikária, gastrointestinálne ťažkosti, abdominálna bolesť, nauzea a vracanie. Z centrálnych účinkov sú to stavy zmätenosti, insomnie, kŕče a psychomotorická hyperaktivita. Vysoké dávky DXM vyvolávajú halucinácie. Kombináciou s inhibítormi SSRI a inhibítormi MAO sa zvyšuje pravdepodobnosť vzniku serotonínového syndrómu (horúčka, zmätenosť, agitácia).

- **Gravidita a laktácia**

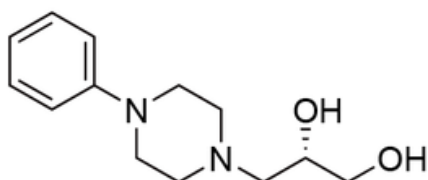
Bezpečnosť podania DXM počas gravidity a dojčenia nie je overená kontrolovanými štúdiami. Nie je experimentálne potvrdené či DXM alebo jeho metabolity prechádzajú do materského mlieka. Predklinické štúdie nepreukázali teratogénne ani mutagénne účinky DXM. Avšak vzhľadom na jeho chemickú štruktúru a lipofilitu je vysoko pravdepodobné, že liečivo bude prechádzať placentárnou bariérou a do materského mlieka. Z uvedeného dôvodu by sa DXM nemal podávať počas gravidity a laktácie ak potenciálny prínos liečby pre matku neprevýši možné riziko pre vyvíjajúci sa plod.

- **Predávkovanie a liečba otravy**

Príznakmi predávkovania DXM môžu byť mydriáza, nauzea a vracanie, útlm CNS, excitácia, letargia, nystagmus, psychomotorická hyperaktivita, symptómy serotonínového

syndrómu, somnolencia, závraty, dyzartria, duševná zmätenosť, psychózy, halucinácie a respiračná depresia. Vzhľadom na to, že DXM ovplyvňuje množstvo receptorových systémov neexistuje selektívny antagonist a antidotum na liečbu otravy. Čiastočne môžu byť niektoré účinky DXM minimalizované intravenóznym podaním antagonistu opioidných receptorov naloxónu. Základom liečby je však len symptomatická kontrola prejavov otravy. Na zníženie vstrebávania z gastrointestinálneho traktu by malo byť aplikované aktívne uhlie v dávke 1g/kg hmotnosti do 1 hod. od podania DXM.

4.4 Dropropizín

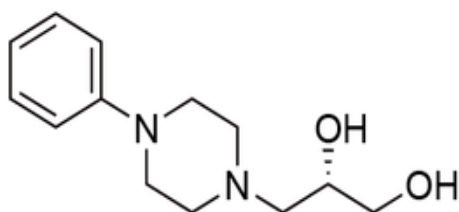


Obr. 5 Registrovaná chemická štruktúra dropropizínu

Dropropizín patrí medzi najstaršie antitusiká s periférnym mechanizmom účinku. Jeho mechanizmus účinku nie je presne objasnený. Doteraz známe údaje preukázali mierny antihistamínový účinok na H₁ receptor a inhibíciu alfa adrenergického receptora. Podáva sa perorálne, minimálne sa viaže na proteíny plazmy (11 - 14 %). Jeho biologický polčas je relatívne krátky 1 - 2 hodiny.

Podávanie dropropizínu je indikované na tlmenie dráždivého neproduktívneho kašľa pri faryngitíde, laryngitíde, tracheitíde, akútnej a chronickej bronchitíde, pneumotoraxe a bronchiektázach. Vzhľadom na to, že neexistujú štúdie o jeho bezpečnosti je kontraindikovaný v gravidite a u detí do 6 mesiacov. Dropropizín prechádza do materského mlieka. Výskyt nežiaducich účinkov je zriedkavý. Môže vyvolať nauzeu, dyspepsiю, vracanie, hnačku, zriedkavo somnolenciu a bolesti hlavy.

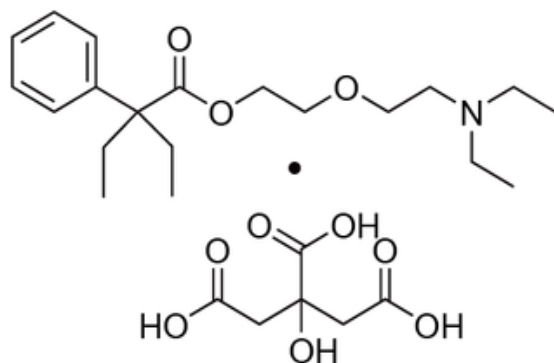
4.5 Butamirát citrát



Obr. 6 Registrovaná chemická štruktúra butamirátu citrátu

Butamirát citrát je v súčasnosti zaradovaný do skupiny periférnych antitusík. Predpokladá sa však, že v jeho mechanizme účinku čiastočne zohráva úlohu aj ovplyvnenie štruktúr regulujúcich kašľový reflex na centrálnej úrovni. Okrem antitusického účinku bol u butamirátu preukázaný veľmi mierny bronchodilatačný účinok, ktorý sa vysvetľuje jeho anticholinergickým pôsobením. Avšak pri podávaní butamirátu sa nevyskytujú ďalšie periférne účinky podobné parasymptolytiku atropínu. Po perorálnom podaní má rýchly nástup účinku. Nevýhodou je jeho vysoká väzbovosť na plazmatické proteíny, pretože pri simultánnom podávaní s liečivami s podobnou afinitou môže dochádzať k vzájomným interakciám, vytesňovaniu z väzby, kolísaniu plazmatických hladín a tým terapeutického účinku. Butamirát sa metabolizuje esterázami v plazme na aktívne metabolity kyselinu 2 - fenylbutyrovú a dietylamo-etoxyetanol. Podávanie butamirátu počas gravidity a laktácie nie je zhodnotené špecifickými štúdiami. Preto sa nemá butamirát užívať počas prvých troch mesiacov gravidity. Podanie butamirátu v ďalších mesiacoch gravidity a počas gravidity by malo byť zvážené s ohľadom na benefit a riziko pre matku alebo novorodenca. Nežiaduce účinky sú zriedkavé. Môže sa vyskytnúť ospalosť, nauzea, hnačka a urtikária.

4.6 Oxeladín



Obr. 7 Registrovaná chemická štruktúra oxeladínu: oxeladín citrát

Oxeladín je ďalšie antitusikum zo skupiny látok nekodeínového typu. Je registrovaný a používaný v niektorých krajinách Európy. Mechanizmus účinku a farmakokinetické parametre oxeladínu nie sú jasne definované. Jeho podanie sa odporúča pri dráždivom neproduktívnom kašli. Niektoré štúdie preukázali schopnosť oxeladínu stimulovať bronchiálnu sekréciu, čo je v spojení s jeho antitusickým pôsobením kontrakproduktívne. Výskyt nežiaducich účinkov je zriedkavý. Po podaní oxeladínu boli pozorované okrem gastrointestinálnych a kožných komplikácií aj stavy sedácie, ktoré pravdepodobne nesúvisia len s jeho periférnym mechanizmom účinku.

5. MUKOCILIÁRNY KLÍRENS

Mukociliárny klírens je jedným z dôležitých obranných mechanizmov udržiavajúcich homeostázu a priechodnosť dýchacích ciest. Efektívna činnosť mukociliárneho transportu je výsledkom aktivity ciliárnych a sekréčných buniek. Sekréčné bunky sú zdrojom povrchovej hlienovej vrstvy, ktorá zachytáva inhalované škodliviny a bráni ich priamemu kontaktu s ciliárnym epitelom. Odstraňovanie hlienu a cudzorodých látok je

vykonávané koordinovaným pohybom cílií, ktoré sa nachádzajú na povrchu buniek respiračného epitelu. V porovnaní s kašľom, pri ktorom dochádza k odstráneniu častíc a hlienu len z proximálnych dýchacích ciest mukociliárny klírens očisťuje aj dolné oblasti dýchacích ciest.

Povrch horných a dolných dýchacích ciest je vystlaný epitelom, ktorý je zložený z troch hlavných typov buniek: ciliárnych, sekrečných a bazálnych. Proximálne dýchacie cesty sú pokryté viacradovým dlaždicovitým epitelom s prevahou ciliárnych a sekrečných buniek. Sekrečné bunky (pohárikovité, serózne, Club bunky) a ciliárne bunky vystielajú lúmen dýchacích ciest od trachey až po terminálne bronchioly. Postupne, ako sa bronchy rozvetvujú na bronchioly a terminálne bronchioly epitel sa mení na jednoduchý kuboidný, znižuje sa počet ciliárnych a pohárikovitých buniek a pribúdajú Club bunky. Medzi jednotlivými epitelovými bunkami vyúsťujú na povrch dýchacích ciest submukózne žliazky.

5.1 Hlien

Povrchová tekutina pokrývajúca dýchacie cesty je dôležitou zložkou obrany sliznice pred bakteriálnymi, vírusovými infekciami a zároveň tvorí bariéru, ktorá sa podieľa na zachytávaní cudzorodých látok na povrchu dýchacích ciest. Superficiálnu časť povrchovej tekutiny tvorí vrstva hlienu. Pod vrstvou hlienu sa nachádza periciliárna tekutina, ktorá vytvára prostredie pre koordinovaný pohyb cílií. Hlienová vrstva predstavuje najmä účinnú fyzikálno - chemickú bariéru, na ktorej sa zachytávajú cudzorodé látky. Hlien je tvorený submukóznymi žľazami a pohárikovitými bunkami. Hrúbka hlienovej vrstvy je približne 2 - 5 μm , smerom k bronchiolom sa znižuje. Za fyziologických podmienok je hlien dýchacích ciest zložený z 95 % vody a 5 % tvoria soli, lipidy, fosfolipidy a proteíny. Proteíny ako lyzozým, imunoglobulíny, lektoferín, opsoníny, defenzíny a zložky komplementu sú dôležitou súčasťou antibakteriálnej

a antivírusovej obrany dýchacích ciest. Z proteínov sú v hliene najviac zastúpené vysoko - molekulové glykoproteíny mucíny, ktoré sú zodpovedné za gélovú štruktúru hlienu a určujú jeho visko - elastické vlastnosti. V dýchacích cestách sú dominantnými typmi mucínov určujúcimi štruktúru hlienu MUC5AC tvorený gobletovými bunkami a MUC5B produkovaný submukóznymi žľazami.

Počas niektorých ochorení respiračného traktu dochádza k tvorbe hustého viskózneho hlienu buď hypersekréciou mucínov alebo dehydratáciou hlienovej vrstvy. Takýto hlien je ťažko odstraňovaný aktivitou cilií alebo kašľom. Dochádza k jeho hromadeniu v dýchacích cestách, neproduktívnemu kašľu a vytváraniu vhodného prostredia pre bakteriálne a vírusové infekcie.

Periciliárna tekutina s nižšou viskozitou (tzv. sol fáza) sa nachádza pod gélovou vrstvou hlienu a vytvára vhodné prostredie pre kmitanie cilií riasinkového epitelu. Jej výška je približne 7 μm . Vodnatý sekrét je vylučovaný seróznymi bunkami epitelu a seróznymi bunkami submukózných žliazok. Množstvo periciliárnej tekutiny je regulované v epitely aktívnym transportom sodíkových a chloridových iónov, ktorý vytvára elektrochemický gradient pre osmotický prechod vody. Na regulácii objemu periciliárnej tekutiny sa podieľa aj priliehajúca hlienová vrstva, ktorá pôsobí ako rezervoár vody a prispieva k udržiavaniu adekvátneho množstva tekutiny. Okrem elektrolytov sa v periciliárnych priestoroch nachádzajú aj vysokomolekulové zlúčeniny ako sú glykozaminoglykány a membránovo viazané mucíny. Tieto zlúčeniny vytvárajú glykokalyx, ktorý ukotvuje antimikrobiálne molekuly periciliárnej tekutiny na povrchu epitelu a zabraňuje ich klírensu.

5.2 Cílie

Cílie sú dôležitou súčasťou mukociliárneho transportu dýchacích ciest. Svojim koordinovaným metachronálnym pohybom zabezpečujú odstraňovanie hlienu

z dýchacích ciest. Periodický pohyb cílií je charakterizovaný frekvenciou kmitania a orientáciou pohybu. Mechanizmus regulácie pohybu cílií nie je úplne objasnený. Pravdepodobne dominantným kontrolným mechanizmom, ktorý zvyšuje rýchlosť pohybu cílie je zvýšená syntéza c - AMP (cyklického adenosínmonofosfátu) v axonéme cílie a aktivácia proteínkinázy A (PKA). Z uvedeného dôvodu agonisty beta₂ receptorov zvyšujú frekvenciu kmitania cílií. Cílie môžu byť stimulované aj aktiváciou proteínkinázy G (PKG) závislej od cyklického c - GMP (guanosínmonofosfátu). K mediátorom, ktoré aktivujú tvorbu c - GMP patrí napr. NO (oxid dusnatý). Naopak mediátory a liečivá (napr. agonisty muskarínových receptorov M₁ a M₃), ktoré zvyšujú aktivitu PKC pôsobia cílioinhibične.

Frekvencia kmitania cílií je ovplyvnená mnohými exogénnymi a endogénnymi faktormi. Niekoľko experimentálnych štúdií preukázalo, že zvyšujúcim sa vekom dochádza k znižovaniu ciliárnej frekvencie . Vplyv na pohyblivosť cílií majú aj fyzikálno - chemické vlastnosti povrchovej tekutiny dýchacích ciest. Frekvencia pohybu cílií je relatívne konštantná pri pH periciliárnej tekutiny v rozmedzí 7,5 - 10,5. Pri výraznejších zmenách pH dochádza k zníženiu pohyblivosti cílií. Periciliárna tekutina vytvára za fyziologických podmienok mierne hypotonické prostredie. Izotonické a mierne hypertonické prostredie (0,9 % - 1,35 % roztoku NaCl) neovplyvňuje ciliárnu frekvenciu. Výrazné hypertonické (1,5 % roztok NaCl) alebo hypotonické prostredie (0,45 % roztok NaCl) znižuje frekvenciu pohybu cílií.

5.3 Poruchy mukociliárneho transportu

Poruchy mukociliárneho transportu znižujú a narúšajú očisťovaciu funkciu dýchacích ciest. Stáza viskózneho hlienu znižuje citlivosť kašľového reflexu a obštrukcia dýchacích ciest vyvoláva dyspnoe. Hlien upcháva dýchacie cesty, vytvára vhodné prostredie pre rast patogénov. Pacienti s poruchou mukociliárneho transportu často trpia recidivujúcimi

sinopulmonálnymi infekciami. Opakujúce sa infekcie narúšajú funkciu epitelu, dochádza k hypertrofii a hyperplázii mukózných žliaz a remodelácii dýchacích ciest.

Z hľadiska etiológie rozlišujeme vrodené alebo získané poruchy mukociliárneho transportu. Môžu byť zapríčinené poruchou pohybu cilií respiračného epitelu (ciliárne dyskinézie) alebo patologickou zmenou v zložení hlienu. Stáza hustého viskózneho hlienu v dýchacích cestách dráždi kašľový reflex a vytvára vhodné prostredie na množenie patogénov.

Ciliárny pohyb môže byť narušený defektom proteínov regulujúcich kinematiku cílie, zápalovými procesmi, vplyvom polutantov prostredia atď. Stavby súvisiace s poruchou pohybu respiračných cilií sa delia na primárne ciliárne dyskinézie (PCD), ktoré sú spôsobené poruchou štruktúry cílie alebo sekundárne ciliárne dyskinézie (SCD) vyvolané vírusovými, bakteriálnymi infekciami, alergickými zápalmi a pôsobením toxických látok ovzdušia.

Zmena fyzikálno - chemických vlastností hlienu môže byť spôsobená nadmernou tvorbou mucínu alebo dehydratáciou periciliárnej tekutiny čím sa zvyšuje viskozita hlienu a znižuje efektívne odstraňovanie hlienu z dýchacích ciest. V prípade cystickej fibrózy (CF) dochádza k zvýšeniu viskozity hlienu a zníženiu vrstvy periciliárnej tekutiny mutáciou v géne CFTR chloridového kanála regulujúceho transport vody v sliznici dýchacích ciest. Sekundárna dyskinézia zapríčinená metapláziou pohárikovitých buniek, hypersekréciou mucínu, zvýšením viskozity hlienu a tvorbou hlienových zátok môže vzniknúť pri bronchiálnej astme.

5.3.1 Primárna ciliárna dyskinézia

Primárna ciliárna dyskinézia (PCD) patrí do skupiny ochorení nazývaných ciliopatie, ktoré sú charakterizované dysfunkciou pohyblivých aj nepohyblivých cilií. Primárna ciliárna dyskinézia je veľmi zriedkavé, geneticky heterogénne, typicky

autozomálne recesívne dedičné ochorenie s nedostatočným mukociliárnym transportom spôsobeným abnormálnym pohybom cílií, poruchou frekvencie kmitania cílií alebo trajektórie ich pohybu.

Primárnym faktorom vzniku PCD sú zmeny fungovania proteínov regulujúcich pohyb cílie napr. porucha vonkajších alebo vnútorných dyneínových ramienok. Dyneínové ramienka fungujú ako motorický proteín, pozostávajú z niekoľkých ťažkých, stredne ťažkých a ľahkých reťazcov obsahujúcich ATP - ázu a využívajú energiu uvoľnenú hydrolýzou ATP na posun mikrotubulov. Medzi časté príčiny PCD patrí mutácia génov (DNAI1 a DNAH5) kódujúcich komplex proteínov vonkajších dyneínových ramienok. Sekundárnou príčinou vzniku PCD môže byť aj porucha štruktúry a usporiadania mikrotubulov axonémy cílií.

PCD sa manifestuje už v skorom novorodeneckom veku (výtok z nosa, RDS, pneumónia). Častými znakmi PCD je porucha laterality vnútorných orgánov, heterotaxia. *Situs viscerum inversus totalis* sa vyskytuje asi u 50 % pacientov s PCD. Nedostatočná funkcia mukociliárneho klirensu je kompenzovaná chronickým, vlhkým produktívnym kašľom. Dochádza k opakovaným bronchitídam a pneumóniám, infekciám horných dýchacích ciest (rinosinitída, sinusitída, zápalom stredného ucha s purulentným zápachajúcim výtokom). Progresiou ochorenia vznikajú bronchiektázie postihujúce hlavne stredné a dolné laloky pľúc. Vekom sa zvyšuje obštrukcia dýchacích ciest a môže dôjsť k respiračnému zlyhaniu. Bičíky spermii u mužov a riasinky vajcovodov sú štrukturálne identické z cíliami respiračného epitelu. Z uvedeného dôvodu ciliopatia spôsobuje sterilitu u mužov, infertilitu a ektopické gravidity u žien.

V súčasnosti nie je dostupná špecifická liečba a odporúčania pre manažment PCD. Základom liečby je dychová fyzioterapia, prevencia komplikácií ochorenia a antibiotická liečba respiračných infekcií.

5.3.2 Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je autozomálne recesívne dedičné, multiorgánové ochorenie spôsobené mutáciami v géne CFTR (CF transmembránový regulátor vodivosti), ktorý sa nachádza na dlhom ramienku chromozómu 7. V súčasnosti je identifikovaných približne 1900 rôznych mutácií CFTR.

Za fyziologických podmienok CFTR funguje ako chloridový kanál a regulátor transportu sodíka, chloridov, bikarbonátov a vody. CFTR je transmembránový proteín regulujúci aktivitu kanálov zabezpečujúcich Cl^- a Na^+ (ENaC) transport na membráne epitelálnych buniek (dýchacích ciest, čreva, vývodov žľaz, pankreasu, pohlavných orgánov a potných žliaz). Pri CF dysfunkcia CFTR vedie k zníženiu sekrécie Cl^- iónov do lumenu dýchacích ciest a zvyšuje sa reabsorpcia Na^+ iónov (CFTR inhibuje a znižuje počet ENaC kanálov) a vody. Výsledkom abnormálneho iónového transportu je zníženie množstva vody v povrchovej tekutine dýchacích ciest, ktorá sa prejaví dehydratáciou hlienovej vrstvy, viskóznym hlienom a znížením výšky periciliárnej tekutiny (5 - 7 μm). Cílie sa dostávajú do tesného kontaktu s viskóznou vrstvou hlienu, ktorá im bráni vykonávať efektívny pohyb. Takto naviazaný hlien je ťažko odstrániteľný z dýchacích ciest pomocou kašľa alebo mukociliárneho klírensu. Vysoký obsah NaCl v periciliárnej tekutine inhibuje aktivitu antibakteriálne pôsobiacich proteínov beta - defenzínov a umožňuje kolonizáciu dýchacích ciest patogénmi ako *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* a *Pseudomonas aeruginosa*. CFTR sa nachádza aj v membránach vnútrobunkových organel (Golgiho aparátu, endoplazmatického retikula). Nízke pH v Golgiho aparáte zvyšuje aktivitu sulfotransferáz, sulfatáciu hlienu a tým jeho viskozitu. Mutovaný CFTR aktivuje transkripčné faktory zápalových mediátorov napr. transkripčného faktora NF κ B, stimuluje tvorbu zápalových cytokínov (IL-8, IL-8, IL-6, IL-10, GM-CSF a TNF- α). Dochádza k inhibícii indukčnej syntézy NO (iNOS),

zníženiu hladín vydychovaného NO a antimikrobiálneho pôsobenia dusíkových radikálov.

Dominantnou príčinou morbidity a mortality u pacientov s CF je progresívna chronická obštrukcia pľúc, ktorá začína už v prvých mesiacoch života a je vyvolaná tvorbou hlienových zátok, chronickým neutrofilovým zápalom dýchacích ciest a polymikrobiálnymi infekciami. Cysty s fibróznym lemom, bronchiektázie sú prítomné hlavne v horných lalokoch pľúc. Chronický zápal horných dýchacích ciest je prítomný u 80 % pacientov. Respiračná insuficiencia môže spôsobiť respiračné zlyhanie a smrť u viac ako 95 % pacientov s CF. Medián prežívania pacientov je približne 37 rokov.

V súčasnosti neexistuje kauzálna liečba ochorenia. Štandardná liečba CF je len symptomatická. Pri zlyhaní konzervatívnej liečby je indikovaná transplantácia poškodených orgánov. Manažment ochorenia by mal byť riadený v troch základných líniách: podávaním liečiv ovplyvňujúcich reologické vlastnosti hlienu a spúta (mukolýza, hydratácia), fyzioterapiou a dychovou rehabilitáciou a liečbou zápalov a mikrobiálnych infekcií.

Najdôležitejšou súčasťou liečby je úprava funkcie mukociliárneho klírensu skvapalnením hlienu. Odporúča sa kombinované podávanie mukolytík (acetylcysteín a karbocysteín) ich inhaláciou a perorálnou aplikáciou. Perorálne aplikované mukolytiká znižujú viskozitu hlienu v GIT-e a zlepšujú vstrebávanie živín. Dlhodobé - pôsobiace agonisty beta₂ receptorov sympatiku (LABA) znižujú bronchiálnu obštrukciu a zároveň stimulujú kinematiku cilií riasinkového epitelu. Inhalačné nukleotidy (analógy UTP) zvyšujú aktivitu CFTR. Hydratáciu hlienu je možné dosiahnuť inhaláciou fyziologického roztoku a hypertonického roztoku NaCl (7 %). Ambroxol stimuluje tvorbu surfaktantu, zvyšuje obsah vody v periciliárnej tekutine a uľahčuje pohyb cilií. Inhibíciu spätnej resorpcie sodíka s zvýšením obsahu vody v povrchovej tekutine dýchacích ciest je možné dosiahnuť aj inhaláciou 3M roztoku inhibítora karboanhydrázy amiloridu. Spútum

obsahuje molekuly DNA odumretých baktérií a vírusov, ktoré zvyšujú jeho viskozitu. Prípravky schopné rozkladať molekuly DNA, rekombinantná DNA - áza α tzv. dornáza uľahčuje expektoráciu a predlžuje dĺžku života.

V štádiu výskumu je génová terapia CFTR mutácií, liečivá zvyšujúce aktivitu CFTR nezávislých Cl^- kanálov, látky inhibujúce ENaC sodíkový kanál atď.

5.3.3 Sekundárna ciliárna dyskinézia

Sekundárnu ciliárnu dyskinéziu (SCD) môžeme charakterizovať ako získanú poruchu štruktúry a kinematiky cílie (frekvencie kmitania a vzorca pohybu cílií). Najčastejšími poruchami funkcie cílií sú abnormality mikrotubulov, zmeny funkcie membrány a koordinácie pohybu riasiniek. Príčiny vzniku môžu byť rôznorodé: bakteriálne alebo vírusové infekcie, škodliviny vonkajšieho prostredia (ozón, aldehydy a cigaretový dym) alebo alergické zápal dýchacích ciest. Niektoré znaky SCD sú podobné znakom PCD.

5.3.4 Infekcie dýchacích ciest

Baktérie kolonizujú respiračný epitel, adherujú na jeho povrch a zároveň musia odolať očisťovaciemu procesu mukociliárneho klírensu. Z uvedeného dôvodu si mnohé baktérie vytvorili dômyselné mechanizmy, ktorými narúšajú respiračný epitel, spomaľujú pohyb cílií a zvyšujú viskozitu hlienu.

K najčastejším respiračným patogénom patria *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* a *Staphylococcus aureus*. *H. influenzae* produkuje cíliotoxické látky, špecifické lipo - oligosacharidy a proteín D spôsobujúce stázu hlienu a deštrukciu cílií a ciliárnych buniek. *Streptococcus pneumoniae* je častým patogénom spôsobujúcim komunitné pneumónie. Uvedená baktéria produkuje faktory virulencie: pneumolýzín (cytolytický pôsobiaci toxín), hyaluronidázu, kapsulárne komponenty, ktoré sú schopné poškodzovať respiračný epitel

a znižovať frekvenciu kmitania cílií. Enterotoxín A produkovaný *Staphylococcus aureus* taktiež ovplyvňuje frekvenciu kmitania cílií. *Pseudomonas aeruginosa* patrí k respiračným patogénom, ktoré spôsobujú ťažké infekcie u pacientov s mukociliárnou dysfunkciou, napr. pri cystickej fibróze. Tvorbou toxínu pyocyaniínu si pomáha baktéria pri kolonizácii respiračného epitelu a zároveň spôsobuje postupné spomalenie frekvencie kmitania cílií.

Respiračné patogény *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* a *Legionella pneumophila* sú zodpovedné za vznik atypických pneumónií. Následkom uvedených infekcií je dlhodobé zvýšenie aktivity kašľových receptorov a porucha mukociliárneho transportu, kedy chronický produktívny kašeľ pretrváva až niekoľko týždňov. *Chlamydia pneumoniae* je intracelulárny patogén, ktorý sa replikuje v cytoplazme hostiteľskej bunky. *Mycoplasma pneumoniae* je extracelulárny patogén, ktorý sa prichytáva k ciliárnym epitelialným bunkám a spôsobuje ich deštrukciu pomocou proteínu adhezínu P1. Superoxidové radikály syntetizované *M. pneumoniae* vyvolávajú oxidačný stres v bunkách respiračného epitelu, spôsobujú rôzne štrukturálne a funkčné zmeny cílií, zmeny metabolizmu a deštrukciu sekréčných buniek.

Respiračný syncytiálny vírus (RSV) je častou príčinou respiračných infekcií, hlavne u detí do 2 rokov. Niekoľko experimentálnych štúdií preukázalo, že primárnym cieľom RSV infekcie sú ciliárne bunky respiračného epitelu. 24 hodín po infekcii dochádza k výraznej inhibícii mukociliárneho klírensu, znižuje sa pohyb cílií, mení sa pohybový vzorec, dokonca môže dôjsť aj k deštrukcii a zníženiu počtu riasiniek.

Zníženie aktivity mukociliárneho klírensu bolo pozorované aj v prípade ďalších vírusov, ktoré napádajú respiračný systém (vírus chrípky, adenovírus, atď.). Zníženie očisťovacej schopnosti respiračného epitelu môže v prípade vírusových infekcií zvyšovať riziko sekundárnej bakteriálnej infekcie (napr. pneumokokovej pneumónie).

5.3.5 Mukociliárny transport v podmienkach alergického zápalu dýchacích ciest

Bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest v patogenéze ktorého sa uplatňujú bunky vrodenej a získanej imunity a spolu s epiteliálnymi bunkami sa podieľajú na vzniku bronchiálnej hyperreaktivity, hypersekrécii hlienu a remodelácii dýchacích ciest. Uvedené mechanizmy vyvolávajú typické príznaky astmy: dýchavičnosť, pískanie, bolesť na hrudníku a kašeľ.

Najčastejším fenotypom astmy je alergická bronchiálna astma, ktorá sa historicky delí na IgE - sprostredkovanú a non - IgE. Na základe nových poznatkov o patofyziológii uvedeného ochorenia je nutné definovať ďalšie endotypy astmy v závislosti na dominancii jednotlivých subpopulácií Th buniek. Prvým krokom vzniku alergického zápalu je vytvorenie antigén špecifickej T - bunkovej odpovede na inhalovaný alergén. Tá je iniciovaná na povrchu epitelu, ktorý sa aktívne podieľa na regulácii zápalového procesu. Alergény po prekonaní mukociliárnej bariéry a penetrácii mukóznou vrstvou aktivujú bunky epitelu. U predisponovaných jedincov táto aktivácia vyvoláva uvoľnenie mnohých chemokínov a cytokínov, ktoré priťahujú mobilizujú a stimulujú dozrievanie zápalových a antigén - prezentujúcich buniek. Výsledkom prezentácie antigénu a aktivácie imunitnej reakcie je diferenciácia nezrelých

T lymfocytov na Th2 lymfocyty a stimulácia dozrievania B buniek na IgE syntetizujúce B bunky. Zrelé aktívne Th2 lymfocyty sa hromadia v mieste vzniku zápalu. Sú zdrojom mnohých cytokínov (IL - 3, IL - 4, IL - 5, IL - 9, IL - 13 a GM - CSF), ktoré sa podieľajú nielen na regulácii zápalovej odpovede, ale aj na remodelácii dýchacích ciest.

Chronické zápalové zmeny v dýchacích cestách zvyšujú citlivosť obranných mechanizmov dýchacích ciest a štartujú proces remodelácie. Znížená ciliárna frekvencia bola zaznamenaná najmä u pacientov so závažnou formou astmy. Zníženie aktivity mukociliárneho klirensu prispieva k bronchiálnej obštrukcii a hyperreaktivite dýchacích

ciest. Respiračný epitel stráca svoju obrannú funkciu a prispieva k patogenéze astmy. Dochádza k porušeniu ciliárnych buniek, strate funkčných cílií, zmene v expresii proteínov medzibunkových spojení, hyperplázii pohárikovitých buniek a hypertrofii submukózných žliaz.

Základnými mediátormi, ktoré majú cilioinhibičné účinky a indukujú metapláziu aj hyperpláziu pohárikovitých buniek sú EGF, TNF - α , zápalové cytokíny najmä IL - 13. Eozinofily sú zdrojom látok (MBP, eozinofilných peroxidáz alebo molekúl superoxidov), ktoré narúšajú ciliárny epitel. Mnoho experimentálnych štúdií potvrdilo, že k zníženiu mukociliárneho transportu dochádza aj počas akútneho záchvatu astmy a pretrváva aj po jeho odznení. Z leukotriénov (LT) uvoľnených pri degranulácii mastocytov počas akútneho záchvatu astmy výrazne znižujú ciliárnu frekvenciu LTC₄ a LTD₄. Ciliárna frekvencia je počas zápalu ovplyvnená aj aciditou prostredia, v ktorom cília kmitá. Stabilná frekvencia cílií je pri pH v rozmedzí 7,5 - 10,5. Pričom extracelulárne pH sa u astmatikov pohybuje v rozmedzí 5,2 - 7,1 v závislosti od štádia ochorenia.

Patologická produkcia hlienu je u niektorých typov astmy faktorom prispievajúcim k morbidite a mortalite. V prostredí pretrvávajúceho zápalu dochádza k remodelácii epitelu, metaplázii pohárikovitých buniek a hypertrofii submukózných žliaz, zvýšenú tvorbu vysokomolekulárnych glykoproteínov mucínov, čím sa mení viskozita hlienu. V respiračnom trakte sa na tvorbe hlienu podieľajú hlavne dva typy mucínov MUC5AC a MUC5B. Kým mucín MUC5B je hlavným mucínom vylučovaným bazálne prevažne v nižších segmentoch dýchacích ciest za fyziologických podmienok, sekrécia MUC5AC je dominantná najmä počas zápalového procesu.

6. EXPEKTORANCIÁ

Efektivita ciliárneho klírensu je závislá od optimálnych visko - elastických vlastností hlienu. Zvyšujúcou sa viskozitou hlienu sa znižuje účinnosť mukociliárneho transportu. V procese premeny hlienu na patologický je do určitého štádia ochorenia schopný zabezpečiť očistu dýchacích ciest kašľový reflex, ktorý je stimulovaný viskóznym hlienom. Avšak aby bol kašľový klírens účinný musí si hlienová vrstva zachovať primerané adhezívne (nelepivé) vlastnosti. Modulácia reologických vlastností hlienu predstavuje u niektorých ochorení respiračného traktu dôležitý farmakologický zásah, ktorým sa zvyšuje účinnosť mukociliárneho transportu, kašľového klírensu, znižuje sa obštrukcia dýchacích ciest a tvorba prostredia pre množenie baktérií a vírusov.

Expektoranciá sú látky, ktoré znižujú viskozitu hlienu, menia visko - elastické vlastnosti hlienu a zlepšujú jeho odstraňovanie z dýchacích ciest. Presný mechanizmus účinku niektorých mukoaktívnych liečiv používaných v súčasnej klinickej praxi nie je úplne objasnený. Niektoré sú podávané na základe empirických poznatkov. Mnohé z nich majú kombinovaný účinok na zloženie hlienu a aktivitu cilií. Taktiež v prípade niektorých expektorancií neexistujú kontrolované klinické štúdie, ktoré by potvrdili efektívnosť ich podávania.

Expektoranciá sa na základe mechanizmu účinku delia na:

- ✓ Sekretolytiká - stimulujú sekréciu serózných žliaz alebo iným mechanizmom zvyšujú obsah vody v hliene a periciliárnej tekutine
- ✓ Mukolytiká - znižujú viskozitu hlienu ovplyvnením jeho chemického zloženia a fyzikálnych vlastností hlienu
- ✓ Mukokinetiká – stimulujú pohyb cilií riasinkového epitelu dýchacích ciest

- ✓ Mukoregulátory - ovplyvňujú nepriamo kvalitu hlienu a efektívnosť mukociliárneho klirensu

6.1 Sekretolytiká

Do skupiny sekretolytík (sekretagogá) zaraďujeme látky, ktoré zvyšujú hydratáciu hlienu, zvyšujú objem riedkeho hlienu v dýchacích cestách a tým uľahčujú jeho vykašliavanie.

Patria sem zlúčeniny jódu, guajfenezín, inhalačne podaný amilorid, roztok NaCl (3 - 7 %). Guajfenezín podaný perorálne pôsobí na cholinergické receptory v sliznici žalúdka a stimuláciou vágového nervu zvyšuje sekréciu bronchiálnych žliaz. Inhalácia hypertonického roztoku NaCl osmoticky zvyšuje hydratáciu hlienovej vrstvy. V súčasnosti sa využíva len na indukciu spúta pre diagnostické účely.

Obsah vody v povrchovej tekutine dýchacích ciest je možné zvýšiť aj ovplyvnením regulačných mechanizmov kontrolujúcich transport chloridu, sodíka a vody v povrchovej tekutine. Uvedené liečivá sa využívajú v manažmente cystickej fibrózy. Pri cystickej fibróze mutácia v CFTR géne znižuje množstvo a aktivitu CFTR proteínov (fungujú ako Cl^- kanál), následne dochádza k narušeniu transportu chloridu a sodíka (znižuje sa CFTR sekrécia Cl^- , zvyšuje absorpcia Na^+) a vody apikálnou membránou buniek sliznice dýchacích ciest, zníženiu obsahu vody a stenčeniu periciliárnej tekutiny, zvýšeniu viskozity hlienu a k zmenám pH. Súčasný výskum farmakoterapie CF je zameraný na vývoj liečiv selektívne ovplyvňujúcich špecifické mechanizmy, iónové kanály regulujúce obsah vody v periciliárnej tekutine a to látky zvyšujúce aktivitu CFTR alebo CFTR nezávislých Cl^- kanálov (CIC2 kanál), látky inhibujúce ENaC sodíkový kanál atď. Amilorid pravdepodobne inhibuje aktivitu epitelového sodíkového kanála ENaC kanála a tým znižuje spätnú reabsorpciu vody v sliznici bronchov. Benefit

uvedenej látky je však podľa výsledkov klinických štúdií limitovaný krátkym počasom amiloridu.

Mukolytiká ambroxol a bromhexín majú zároveň aj sekretolytický účinok, pretože stimulujú sekréciu serózných žliaz a zvyšujú obsah riedkeho serózneho sekrétu v dýchacích cestách.

6.2 Mukoregulátory

Mukoregulátory sú látky, ktoré nepriamo ovplyvňujú kvalitu hlienu. Patria sem liečivá využívané pri ochoreniach dýchacích ciest buď s protizápalovým (glukokortikoidy, teofylín, antileukotriény) alebo imunomodulačným účinkom (makrolidové ATB). Medzi mukoregulátory môžu byť zaradované aj mukolytiká erdosteín, NAC a ambroxol pretože okrem priameho pôsobenia na viskozitu hlienu majú protizápalové a antioxidačné účinky, ktoré môžu nepriamo zlepšovať kvalitu hlienu a efektivitu mukociliárneho klírensu.

6.3 Mukolytiká

Mukolytiká sú liečivá, ktoré menia chemické zloženie a fyzikálne vlastnosti hlienu, výsledkom čoho je zmena jeho kvality. Menej viskózný hlien je ľahšie odstraňovaný z dýchacích ciest kašľovým reflexom a mukociliárnym transportom. Znižuje sa tvorba hlienových zátok, obštrukcia dýchacích ciest a pravdepodobnosť výskytu mikrobiálnych infekcií dýchacích ciest. Okrem účinku na kvalitu hlienu má množstvo mukolytík protizápalové, antioxidačné a bronchodilatačné účinky. Z uvedeného dôvodu môžu byť zaradované aj k mukoregulačným látkam. N - acetylcysteín (NAC) a S - karboxymetylcysteín (karbocysteín, SCMC) obsahujú v molekule sulfhydrylovú skupinu, ktorá štiepi disulfidové väzby medzi monomérmi mucínu a tým znižuje viskozitu hlienu. Mukolytiká erdosteín, furosteín a ambroxol stimulujú bronchiálne

žliazky k sekrécii seróznej tekutiny a zároveň štiepia mukopolysacharidové vlákna hlienu.

Odlišným mechanizmom účinku pôsobia tzv. peptidové mukolytiká, ktoré sa využívajú v terapii CF. Spútum pacientov s CF obsahuje molekuly DNA odumretých baktérií a vírusov, ktoré zvyšujú jeho viskozitu. DNA a proteín F - aktín spolu kopolymerizujú a vytvárajú s mucínovým gélom pevnú sieť. K zníženiu viskozity purulentného hlienu dochádza narušením väzieb DNA alebo F - aktínu. Hlavným predstaviteľom peptidových mukolytík je v súčasnosti rekombinantná humánna DNA-áza α tzv. dornáza. Vo fáze výskumu sú látky gelsolín a tymozín β_4 , ktoré depolymerizujú reťazce F - aktínu a znižujú viskozitu spúta u pacientov s CF.

Mukolytiká sú indikované na zníženie viskozity hlienu a zvýšenie účinnosti obranných mechanizmov dýchacích ciest pri bežných mikrobiálnych infekciách horných a dolných dýchacích ciest. Mukolytiká NAC, SCMC sa podávajú na skvapalnenie hlienu u pacientov s cystickou fibrózou. Efektivita podávania mukolytík v manažmente CHOCHP je diskutabilná a v mnohých prípadoch kontraproduktívna. Podľa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) pravidelné užívanie mukolytík ambroxolu, NAC, SCMC alebo erdosteínu pri CHOCHP môže mať pozitívny efekt len u pacientov s výraznou retenciou hustého hlienu.

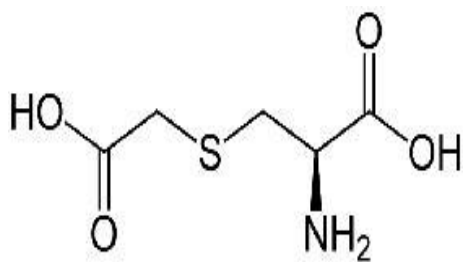
Mukolytiká sú kontraindikované u pacientov s primárnou dyskinéziou. Podanie mukolytík zvyšuje obsah hlienu s nízkou viskozitou a elasticitou, ktorý zateká do dolných dýchacích ciest. Narušený mukociliárny transport nie je schopný posunúť nahromadený sekrét do vyšších oblastí dýchacích ciest odkiaľ by mohol byť odstránený kašľom.

6.4 Mukokinetiká

Medzi mukokinetiká zaradíme liečivá, ktoré zlepšujú efektívnosť mukociliárneho klirensu stimuláciou pohybu cilií respiračného epitelu. Uvedená problematika očisty

dýchacích ciest ovplyvnením kinematiky cílií je v súčasnosti najmenej preskúmanou oblasťou. Pritom frekvencia pohybu cílií predstavuje jednu z najdôležitejších súčastí mukociliárneho transportu. Do uvedenej skupiny látok môžu byť zaradené tricyklické nukleotidy (agonisty P_2Y_2 receptorov), bronchodilatanciá β_2 -sympatomimetiká a metylxantíny. Množstvo experimentálnych štúdií potvrdilo schopnosť inhalačne podaných dlhodobo - pôsobiacich agonistov β_2 receptorov (LABA) stimulovať frekvenciu kmitania cílií. Uvedený účinok sa zvyšuje pri kombinácii LABA s inhalačnými glukokortikoidmi.

6.5 N - Acetylcysteín



Obr. 8 Registrovaná chemická štruktúra N - acetylcysteínu

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

N - acetylcysteín (NAC) je derivátom aminokyseliny cysteínu. Je rozpustný vo vode aj alkohole. NAC pôsobí v dýchacích cestách ako mukolytikum a mukoregulátor. Základom jeho mukolytického účinku je štiepenie disulfidových väzieb medzi reťazcami mukopolysacharidov v hliene a depolymerizácia reťazcov DNA v hnisavom hliene. NAC má aj protizápalové účinky, pravdepodobne vyvolané inhibíciou transkripčného faktora zápalových mediátorov a cytokínov NF - κ B. NAC preukázal aj baktericídne účinky, rozkladá bakteriálne biofilmy patogénov ako sú *Pseudomonas aeruginosa*,

Staphylococcus aureus, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis* a *Klebsiella pneumoniae*. Antivírusový efekt na vírus chrípky typu A zvyšuje jeho efektívnosť pri liečbe zápalov horných a dolných dýchacích ciest.

Okrem ovplyvnenia kvality hlienu má NAC množstvo ďalších periférnych a centrálnych účinkov. Aminokyselina cysteín je prekurzorom glutatiónu. Sulfhydrylové skupiny glutamátu sú zodpovedné za vychytávanie voľných radikálov a jeho antioxidačný efekt. Môže byť podávaný ako dodatok stravy s antioxidačným a hepatoprotektívnym účinkom. Dlhodobé podávanie alebo vysoké dávky antioxidantov však môžu eliminovať pozitívne fyziologické aktivity voľných radikálov v organizme.

Glutatión a jeho ďalšie deriváty (*S* - nitrozo - glutatión) sa viažu na väzbové miesto neurotransmitera glutamátu na NMDA a AMPA receptory. Okrem toho je glutatión schopný stimulovať aj ďalší špecifický typ excitačného transmitera, ktorého presná funkcia nie je objasnená. Množstvo experimentálnych štúdií preukázalo pozitívny účinok NAC v liečbe niektorých psychiatrických a neurodegeneratívnych ochorení.

NAC je aj antidotum pri otrave paracetamolom. Glutatión ako donor SH skupín sa podieľa na eliminácii toxického metabolitu *N* – acetyl – *p* - benzochinón imínu (NAPQI), ktorý vzniká v pečeni pri podaní vysokých dávok paracetamolu alebo zníženej funkcii pečene. NAPQI narúša funkciu pečenej enzýmov a môže spôsobiť až nekrózu hepatocytov, akútne zlyhanie pečene a smrť. Najvyššia úspešnosť účinku NAC (3 % výskytu chronických porúch pečene) je dosiahnutá pri otrave paracetamolom vtedy, keď je podaný do 10 hodín od predávkovania.

NAC má aj protizápalové účinky, pravdepodobne vyvolané inhibíciou transkripčného faktora zápalových mediátorov a cytokínov NF - κ B. NAC preukázal aj baktericídne účinky, rozkladá bakteriálne biofilmy patogénov ako sú *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus epidermidis* a *Klebsiella pneumoniae*.

- **Indikácie a dávkovanie**

NAC môže byť podaný perorálne, intravenózne alebo inhalačne. NAC sa podáva na zníženie viskozity hlienu pri infekčných ochoreniach dýchacích ciest (akútne a chronická bronchitída, sinusitída, laryngitída, tracheitída), cystickej fibróze a pri indikovaných prípadoch CHOCHP. Perorálne alebo intravenózne podanie je indikované pri otrave paracetamolom. Ako mukolytikum sa podáva dospelým a dospievajúcim v jednotlivých dávkach 200 - 300 mg. Maximálna denná dávka je 600 mg a mala byť rozdelená do 2 jednotlivých dávok. Odporúčana doba podávania je maximálne 5 dní.

- **Farmakokinetika**

Po perorálnom podaní sa NAC rýchlo absorbuje zo žalúdka. Je však rozkladaný v pečeni a jeho biologická dostupnosť je veľmi nízka, približne 10 %. Po podaní dávky 200 - 400 mg dosiahne maximálnu plazmatickú koncentráciu do 1 - 3 hodín. Distribučný objem je v rozmedzí 0,33 až 0,47 l/kg a väzba na plazmatické bielkoviny približne 50 %. Polčas NAC je 6,5 hod. Je metabolizovaný v pečeni sulfatáciou na anorganické sírany a vylučovaný obličkami. Acetylcysteín prechádza placentou. Neexistujú dostupné informácie týkajúce sa jeho exkrécie do materského mlieka. Predklinické štúdie nepreukázali žiadne teratogénne, mutagénne a embryotoxické účinky NAC.

- **Nežiaduce účinky**

Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré boli pozorované po i.v. podaní sú urtikária a svrbenie. Typické prejavy anafylaktickej reakcia sú prítomné asi u 10 % pacientov. Pri i. v. podaní sa na zníženie pravdepodobnosti výskytu alergie odporúča pomalá aplikácia infúzie. Po inhalačnej aplikácii sa môžu vyskytnúť nauzea, vracanie, stomatitída, rinorea,

tlak na hrudníku, bronchokonstrikcia a ospalosť. Po perorálnom podaní je častá nauzea, vracanie, exantém a zvýšená teplota.

○ **Kontraindikácie a upozornenia**

- ✓ Precitlivenosť na liečivo
- ✓ Závažná exacerbácia astmy
- ✓ Chronické dvanástnikové a žalúdočné vredy (NAC dráždi žalúdok)
- ✓ Zriedkavo sa môžu počas podávania NAC vyskytnúť reakcie ako je Stevensov - Johnsonov syndróm a Lyellov syndróm. Ak sa vyskytnú zmeny na koži a sliznici je potrebné okamžite vyhľadať lekára a užívanie NAC sa musí ukončiť.
- ✓ NAC ovplyvňuje metabolizmus histamínu. Najmä u pacientov s histamínovou intoleranciou môže vyvolať príznaky ako sú bolesť hlavy, vazomotorická nádcha a svrbenie.
- ✓ Použitie acetylcysteínu môže viesť najmä na začiatku liečby k signifikantnému zvýšeniu objemu bronchiálneho sekrétu. Ak pacient nie je schopný dostatočne vykašliavať musí sa hlien odstraňovať drenážou.

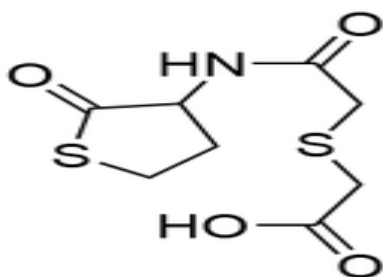
○ **Liekové interakcie**

- ✓ NAC sa viaže na aktívne uhlie a iné poruchovo aktívne látky používané v manažmente hnačky. Súbežné užitie aktívneho uhlia alebo adsorpčných liečiv môže úplne eliminovať účinok acetylcysteínu.
- ✓ NAC znižuje účinnosť niektorých ATB. Experimentálne štúdie potvrdili interakcie s aminoglykozidmi, cefalosporínmi, semisyntetickými penicilínmi a tetracyklínmi. ATB by mali byť podávané 2 hodiny po NAC.
- ✓ NAC môže ovplyvňovať kolorimetrický test salicylátov.
- ✓ NAC môže ovplyvňovať výsledky pri stanovení ketolátok v moči.

- **Gravidita a laktácia**

Nie sú dostupné dostatočné údaje o použití acetylcysteínu u gravidných žien a počas laktácie. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénne alebo embryotoxické účinky NAC.

6.6 Erdosteín



Obr. 9 Registrovaná chemická štruktúra erdosteínu

- **Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky**

Erdosteín je homocysteínový analóg, mukolytikum a mukoregulátor. Okrem primárneho mukolytického účinku má ďalšie farmakodynamické účinky, ktoré môžu pozitívne ovplyvniť liečbu niektorých respiračných ochorení.

Erdosteín je prodrug forma liečiva, preto väčšina jeho účinkov je sprostredkovaná aktívnymi metabolitmi. Metabolity erdosteínu obsahujú v molekule sulfhydrylové skupiny, ktoré rušia disulfidické mostíky viažuce vlákna glykoproteínov a spôsobujú tak zníženie elasticity a viskozity hlienu. Výsledkom je zvýšenie efektivity mukociliárneho klírensu pri odstraňovaní viskózných hlienových a hlienovohnisavých sekrétov z horných a dolných dýchacích ciest. Erdosteín pôsobí ako vychytávač voľných kyslíkových radikálov. Okrem antioxidačného účinku má mierne protizápalové účinky.

V experimentálnych podmienkach bolo potvrdené, že znižuje tvorbu zápalových cytokínov (IL - 6 a IL - 8), zvyšuje hladiny protizápalových cytokínov a inhibuje inaktiváciu α_1 - antitrypsínu. Erdosteín eliminuje inhibičný účinok tabakového dymu na aktivitu α_1 - antitrypsín a granulocytov, čím predchádza poškodeniu dýchacích ciest smogom a fajčením. Erdosteín posilňuje obranyschopnosť sliznice dýchacích ciest pravdepodobne zvýšením koncentrácie IgA v sliznici. Pozitívne pôsobenie erdosteínu bolo preukázané aj pri bakteriálnych infekciách dýchacích ciest. Erdosteín redukuje adhezivitu G^+ a G^- baktérií na povrch epitelu dýchacích ciest, znižuje riziko bakteriálnych superinfekcií a zvyšuje koncentráciu ATB amoxicilínu v bronchiálnom sekréte.

Erdosteín je derivátom homocysteínu, ktorý sa v organizme metabolizuje na aminokyseliny metionín alebo cysteín. Kofaktorom enzymatickej reakcie sú vitamíny skupiny B (B_{12} a B_9). Nedoriešenou otázkou v súvislosti s podávaním erdosteínu je riziko vysokých dávok, dlhodobej aplikácie, veku a deficit vitamínov skupiny B, ktoré môžu vyvolať kumuláciu homocysteínu v organizme a tým zvyšovať riziko poškodenia kardiovaskulárneho systému.

○ **Indikácie a dávkovanie**

Erdosteín ako mukolytikum je indikovaný pri akútnych a chronických ochoreniach dýchacích ciest ako bronchitída, rinitída, sinusitída, laryngo - faryngitída, exacerbácia chronickej bronchitídy, CHOCHP a bronchiektázie. U fajčiarov s chronickou bronchitídou môže preventívne podávaný erdosteín znížiť výskyt bakteriálnych infekcií. Erdosteín sa podáva u detí vo veku nad 12 rokov alebo s hmotnosťou vyššou ako 30 kg. Odporúčaná dávka je 300 mg dvakrát denne. Účinok erdosteínu sa prejaví až po 3 dňoch podávania liečiva. Optimálna dĺžka liečby je 7 - 10 dní.

○ **Farmakokinetika**

Po perorálnom podaní je erdosteín absorbovaný zo žalúdka a rýchlo konvertovaný v pečeni na aktívne metabolity, z ktorých najdôležitejší je tzv. metabolit 1 (M1) N - tiodiglykoly - homocysteín. Jednotlivá dávka erdosteínu 300 mg dosiahne maximálnu koncentráciu v plazme za 1,2 hodiny a M1 za 1,5 hodiny. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom. Väzba na bielkoviny plazmy je približne 60 %. Erdosteín a jeho metabolity sú vylučované vo forme anorganických sulfátov močom aj stolicou. Počas kompletnej eliminácie je približne 5 hodín.

○ **Nežiaduce účinky**

Výskyt nežiaducich účinkov je pri dodržiavaní terapeutickej dávky relatívne nízky. Erdosteín má vysoký terapeutický index. Zriedkavo môžu byť negatívnymi prejavmi podania erdosteínu bolesti hlavy, dýchavičnosť, zmeny chuti, nevoľnosť, vracanie, hnačka, bolesť v epigastriu a kožné reakcie (žihľavka, začervenanie). Sedatívny účinok na CNS bol pozorovaný v experimentálnych podmienkach až pri extrémne vysokej dávke (4000 mg/kg).

○ **Kontraindikácie a upozornenia**

- ✓ Precitlivenosť na liečivo
- ✓ Deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg
- ✓ Hepatálna cirhóza, ďalšie hepatálne poruchy alebo abnormality (napr. vzostup sérovej alkalickej fosfatázy, transamináz atď.)
- ✓ Renálna insuficiencia s klírensom kreatinínu nižším ako 25 ml/min.
- ✓ Erdosteín je derivátom homocysteínu, ktorý je v organizme metabolizovaný na aminokyseliny metionín a cysteín. Kofaktormi uvedeného metabolického procesu sú

vitamíny B₁₂ a B₉. Neexistujú údaje týkajúce sa rizika podávania erdosteínu v prípade kongenitálnych porúch metabolizmu aminokyselín, zvlášť u tých pacientov s poruchou metabolizmu metionínu.

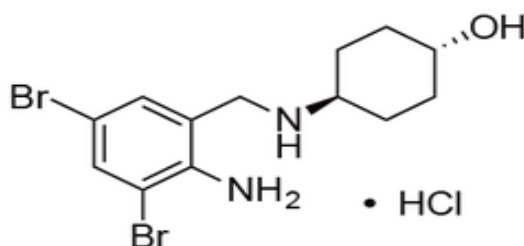
- **Liekové interakcie**

- ✓ Erdosteín zvyšuje účinok niektorých PNC antibiotík (napr. amoxicilínu, ampicilínu) a makrolidov hlavne zo skupiny azalidov.

- **Gravidita a laktácia**

Neexistujú kontrolované štúdie, ktoré by zhodnotili bezpečnosť podávania erdosteínu v gravidite a počas laktácie. Predklinické štúdie farmakologickej bezpečnosti, teratogenity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili negatívne pôsobenie erdosteínu.

6.7 Ambroxol



Obr. 10 Registrovaná chemická štruktúra ambroxolu: hydrochlorid ambroxolu

- **Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky**

Hydrochlorid ambroxolu je metabolit bromhexínu. Je zástupcom mukoaktívnych látok so sekretolytickým a sekretomotorickým účinkom. Ambroxol stimuluje bronchiálne žliazky k sekrécii seróznej tekutiny a štiepi mukopolysacharidové vlákna hlienu, čím

prispieva k zníženiu viskozity hlienu a zároveň stimuluje pohyb cilií respiračného epitelu. Ambroxol indukuje syntézu a uvoľňovanie pľúcneho surfaktantu pneumocytmí typu II. Surfactant znižuje adhéziu hlienu na povrch epitelu a stimuluje jeho odstraňovanie z dýchacích ciest. Okrem zlepšenia kašľového klírensu, zvýšenia účinnosti mukociliárneho klírensu má ambroxol aj mierne lokálne anestetické účinky. Ambroxol pôsobí ako inhibítor napäťovo - riadených Na^+ kanálov na membránach buniek nervových vlákien. Niekoľko klinických štúdií potvrdilo, že ambroxol podaný v dávke 20 mg vo forme pastiliek znižuje pocity bolesti v oblasti hrdla pri zápaloch hltanu a hrtanu. Nástup účinku je rýchly a trvá až 3 hodiny. Okrem toho má ambroxol aj výrazné protizápalové účinky, znižuje uvoľňovanie zápalových cytokínov z mononukleárnych a polymorfonukleárnych buniek. U pacientov s CHOCHP dlhodobé podávanie ambroxolu v dávke 75 mg viedlo k signifikantnému zníženiu exacerbácií, zníženiu frekvencie výskytu bakteriálnych infekcií a zlepšeniu symptómov ochorenia.

○ **Indikácie a dávkovanie**

Ambroxol sa podáva ako mukolytikum pri liečbe akútnych alebo chronických bronchopulmonálnych ochorení, sprevádzaných narušenou tvorbou hlienu a poruchami jeho transportu ako sú bronchitída a tracheobronchitída. Dospelým a deťom nad 12 rokov sa podáva v dennej dávke 60 - 120 mg, ktorá je v závislosti na liekovej forme rozdelená do 2 - 3 jednotlivých dávok. Ak je podaný vo forme sirupu pre deti je odporúčaná denná dávka 1,2 - 1,5 mg/kg.

○ **Farmakokinetika**

Ambroxol je rýchlo absorbovaný po perorálnom podaní a maximálnu plazmatickú koncentráciu dosiahne do 1 - 2,5 hodín od podania. V súčasnosti je podávaný vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním, u ktorých sa líšia farmakokinetické parametre

v závislosti na modifikácii tablety. Biologická dostupnosť po podaní 30 mg tablety je približne 70 %. Nevýhodou ambroxolu je jeho vysoká väzbovosť na bielkoviny plazmy (90 %). Z toho vyplýva, že pri simultánnom podaní s inými liečivami s vysokou plazmatickou väzbovosťou bude dochádzať k vzájomným interakciám. Približne 30 % podanej dávky je eliminované prostredníctvom metabolizmu po prvom prechode pečeňou. Hydrochlorid ambroxolu sa primárne metabolizuje v pečeni glukuronidáciou a čiastočne premenou na kyselinu dibromoantranilovú (približne 10 %). Oxidačno-redukčné reakcie v pečeni katalyzuje izoforma CYP3A4 cytochrómu P450. Vylučovaný je hlavne močom v nezmenenej forme alebo vo forme metabolitov.

○ **Nežiaduce účinky**

Častými nežiaducim účinkom po podaní ambroxolu je hypestézia hltana a znížená citlivosť v oblasti úst, ktoré sú vyvolané lokálne anestetickým účinkom ambroxolu. Okrem toho sa môžu vyskytnúť: porucha chuti, sucho v hrdle, nauzea, vracanie, hnačka a závažné kožné nežiaduce reakcie (vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy a akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy).

○ **Liekové a iné interakcie**

Podávanie ambroxolu s antibiotikami (amoxicilínom, cefuroxímom a erytromycínom) vedie k zvýšeniu koncentrácie antibiotík v hliene a spúte.

○ **Kontraindikácie a upozornenia**

✓ Precitlivenosť na liečivo

✓ Po podaní ambroxolu sa vyskytli závažné kožné reakcie ako je multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a

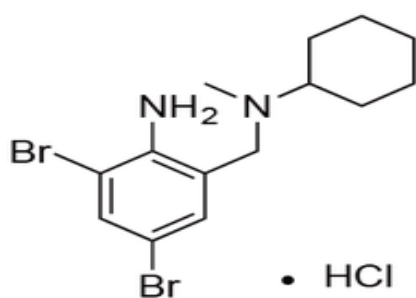
akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). V prípade výskytu príznakov alebo prejavov progresívnej kožnej vyrážky (niekedy spojené s pľuzgiermi alebo sliznicovými léziami) liečba musí byť okamžite prerušená.

- ✓ V prípade renálnej nedostatočnosti alebo závažnej hepatopatie dochádza v organizme ku kumulácii metabolitov ambroxolu.
- ✓ U pacientov s peptickým vredom môže ambroxol kvôli lokálne anestetickému účinku maskovať komplikácie ochorenia.

○ Gravidita a laktácia

Ambroxol prechádza placentárnou bariérou a je vylučovaný do materského mlieka. V predklinických štúdiách síce neboli preukázané negatívne účinky na priebeh gravidity, vývoj embrya, plodu alebo postnatálny vývoj. Užívanie ambroxolu sa neodporúča najmä počas prvého trimestra gravidity. U dojčiacich žien sa odporúča podávať ambroxol len po dôkladnom a racionálnom zhodnotení rizika a prínosu pre matku a novorodenca.

6.8 Bromhexín

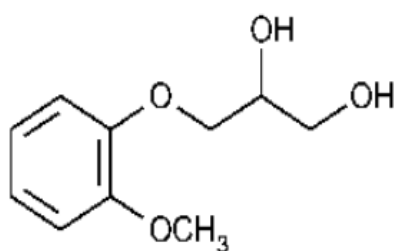


Obr. 11 Registrovaná chemická štruktúra bromhexínu: hydrochlorid bromhexínu

Bromhexín je najčastejšie používaný vo forme soli hydrochlorid bromhexínu. Bromhexín je prekursor N - metyl derivátu ambroxolu. Z uvedeného dôvodu môžu byť údaje týkajúce sa farmakodynamiky ambroxolu aplikované aj na jeho prekursor bromhexín. Bromhexín pôsobí sekretolyticky, mukolyticky a stimuluje pohyb cilií. Na rozdiel od ambroxolu bromhexín neznižuje pocity bolesti v oblasti hrdla pri zápaloch hltana a hrtana. Bromhexín je syntetický derivát rastlinného alkaloidu vasicínu pochádzajúceho z rastliny *Justicia adhatoda*. V rámci *in vivo* a *in vitro* experimentov boli preukázané výrazné bronchodilatačné účinky vasicínu, kardiodepresívne pôsobenie a schopnosť znížiť kontraktilitu matrice.

Bromhexín sa podáva perorálne vo forme kvapiek, pastiliek u dospelých a detí do 14 rokov v dávke 24 až 48 mg denne. Deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 14 rokov, rovnako ako pacientom s hmotnosťou pod 50 kg postačuje dávka 24 mg denne. Deti od 2 do 6 rokov užívajú 12 mg denne. Denná dávka je rozdelená do 2 - 3 jednotlivých dávok.

6.9 Guajfenezín



Obr. 12 Registrovaná chemická štruktúra guajfenezínu

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

Guajfenezín patrí medzi najstaršie sekretolytiká. Zvyšuje množstvo hlienu, znižuje jeho viskozitu stimuláciou aktivity serózných žliaz. Presný mechanizmus jeho sekretolytického účinku nebol študovaný. Okrem toho má guajfenezín myorelaxačné účinky, znižuje psychické a emočné napätie s pocitom úzkosti a má mierne sedatívne

pôsobenie. Myorelaxačný účinok je vyvolaný antagonistickým pôsobením na glutamátový NMDA receptor. Uvedená látka je často súčasťou kombinovaných voľne predajných liečiv obsahujúcich analgetiká - antipyretiká (paracetamol, neselektívne NSAiD) a pseudoefedrín, ktoré sú indikované na zníženie symptómov pri bežnej nádche a prechladnutí. V kombinácii s paracetamolom potencuje jeho analgetické účinky a odporúča sa pri tenzných bolestiach hlavy. Samotný guajfenezín má slabé anxiolytické účinky. Môže byť akútne podaný na odstránenie trémy a úzkosti. Diskutabilnou otázkou je kombinácia guajfenezínu s antitusikami (dextrometorfán) v rôznych voľno - predajných liečivách odporúčaných pri bežných infekciách dýchacích ciest. Guajfenezín zvyšuje objem hlienu a znižuje jeho viskoelastické vlastnosti. V kombinácii s antitusikom môže dôjsť kvôli supresii kašľového reflexu k stáze hlienu v dýchacích cestách.

○ **Indikácie a dávkovanie**

Guajfenezín sa podáva perorálne na zníženie viskozity hlienu pri bežných infekčných ochoreniach dýchacích ciest (akútna a chronická bronchitída, sinusitída, laryngitída, tracheitída). Kvôli centrálnemu anxiolytickému účinku môže byť účinný aj u psychogénneho kašľa. Ako sekretolytikum sa podáva dospelým a deťom do 12 rokov v dávke 200 mg každé 4 hodiny, deťom od 6 - 12 rokov v dávke 100 mg/4 hod. a deťom od 2 - 12 rokov 50 mg/4 hod.

○ **Farmakokinetika**

Guajfenezín sa rýchlo vstrebáva zo žalúdka. Nástup účinku je relatívne rýchly. Väzba na plazmatické bielkoviny je minimálna. Dlhodobá aplikácia indukuje degradujúce enzýmy, čím sa efekt liečiva postupne znižuje. Vylučuje sa močom vo forme metabolitov, hlavne vo forme β - (2 - metoxyfenoxi) octovej kyseliny. Biologický polčas je relatívne krátky, trvá približne 1 hodinu.

○ **Nežiaduce účinky**

Medzi najčastejšie nežiaduce účinky guajfenezínu patria nauzea, vracanie, hnačka alebo naopak obštipácia. Nauzeu a vracanie je možné eliminovať podaním guajfenezínu s jedlom. Pri dlhodobom podávaní sa zvyšuje riziko tvorby obličkových kameňov, ktoré môžeme minimalizovať dostatočnou hydratáciou (pohár vody s každou dávkou) a zvýšením pH moču. Zriedkavo sa vyskytujú po podaní guajfenezínu alergické reakcie.

○ **Interakcie**

- ✓ Guajfenezín zvyšuje analgetické účinky paracetamolu a neselektívnych NSAiD
- ✓ Zvyšuje sedatívne účinky alkoholu, typických neuroleptík, antihistaminík prvej generácie a benzodiazepínov.
- ✓ Zvyšuje účinok látok s myorelaxačným efektom.
- ✓ Guajfenezín zrýchľuje vstrebávanie paracetamolu z tráviaceho traktu.

○ **Kontraindikácie a upozornenia**

- ✓ Liečivo sa nepodáva pacientom s históriou alergickej reakcie v anamnéze.
- ✓ Guajfenezín je kontraindikovaný kvôli myorelaxačným účinkom u pacientov s myastenia gravis alebo inou poruchou funkcie nervovo-svalovej platničky (LEMS).
- ✓ Nepoužíva sa u detí do 2 rokov.
- ✓ Metabolity guajfenezínu menia zafarbenie moču a môžu ovplyvniť výsledky laboratórneho stanovenia kyseliny 5-hydroxy-indolactovej (5 - HIAA) a kyseliny vanilylmandľovej (VMA) v moči.

○ **Gravidita a laktácia**

Dôkazy o bezpečnosti guajfenezínu v gravidite a počas laktácie nie sú v súčasnosti dostatočné. Predklinické štúdie na zvieratách nepreukázali nežiaduce účinky na plod.

Liek sa môže podať v gravidite a počas laktácie iba v prípade ak prínos aplikácie liečiva preváži možné riziko pre plod a novorodenca.

6.10 Deoxyribonukleáza α (dornáza α)

○ Charakterizácia liečiva a farmakodynamické účinky

DNA - áza je enzým, ktorý sa nachádza v ľudskom sére. Inhalačne podaná humánna DNA - áza (dornáza α) v súčasnosti používaná pri liečbe CF je enzým pripravený metódou rekombinantnej DNA. Dornáza štiepi väzby extracelulárnej DNA. Spútum obsahuje molekuly DNA odumretých baktérií a vírusov, ktoré zvyšujú jeho viskozitu. Retencia viskózneho hnisavého sekrétu v dýchacích cestách počas cystickej fibrózy prispieva k zníženiu funkcie pľúc a k zhoršeniu infekcií. Dornáza α hydrolyzuje DNA v spúte, znižuje viskozitu, elasticitu spúta pri CF a tým uľahčuje expektoráciu a predlžuje dĺžku života pacientov s CF.

○ Indikácie a dávkovanie

Liek je indikovaný pacientom s CF starším ako 5 rokov s vitálnou kapacitou pľúc (FVC) viac ako 40 %. Denne sa inhaluje 2,5 mg (2 500 U) pomocou nebulizéra. Vo vážnejších stavoch si liečba vyžaduje zvýšenie dávky na 2,5 mg dvakrát denne.

○ Farmakokinetika

Dornáza α sa podáva inhalačne vo forme aerosólu. Systémová absorpcia a toxicita je po inhalačnom podaní minimálna (2 - 15%). Pri podávaní 2 500 U (2,5 mg) dornázy α dvakrát denne počas 24 týždňov sa priemerné koncentrácie sérovej DNA - ázy neodlišovali od priemernej hodnoty pred liečbou. Inhaláciou dávky 2 500 U (2,5 mg) sa dosiahne efektívna koncentrácia 3 μ g/ml v spúte do 15 minút. Dornáza α je

metabolizovaná proteázami prítomnými v biologických tekutinách. Eliminačný polčas dornázy α z pľúc je 11 hodín. Polčas eliminácie zo séra je približne 3 - 4 hodiny.

○ **Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky počas podávania dornázy α sú zriedkavé (<1/1000). Ak sa vyskytnú sú len dočasné a nevyžadujú si zmenu dávkovania. Počas podávania dornázy boli pozorované nasledovné nežiaduce účinky: konjunktivitída, dysfónia, dýchavica, neinfekčná faryngitída, laryngitída a rinitída. Z ďalších nežiaducich reakcií sú to dyspepsie, urtikária, bolesť na hrudníku (pleuritická/nekardiálna) a horúčka. Prechodne môže dôjsť na začiatku liečby k zhoršeniu pľúcnych funkcií, ktoré je zapríčinené dráždivým účinkom aerosólov nachádzajúcich sa v aplikačných zariadeniach. U menej než 5 % liečených pacientov sa tvoria protilátky proti dornáze α . Dornáza predstavuje relatívne bezpečné liečivo. Pri inhalácii až 10 - násobku odporúčanej dennej dávky nedochádza k prejavom toxicity.

○ **Upozornenia**

- ✓ Optimálny účinok sa dosiahne len pri každodennej pravidelnej aplikácii liečiva. Liek je nevyhnutné podávať denne bez prerušenia liečby. Po prerušení liečby dochádza okamžite k zhoršeniu pľúcnych funkcií.
- ✓ Podávanie lieku môže bezpečne pokračovať aj u pacientov počas infekčného ochorenia dýchacích ciest.
- ✓ Počas podávania dornázy α nedochádza k interakciám s ďalšími liečivami používanými v manažmente cystickej fibrózy (antibiotikami, tráviacimi enzýmami, bronchodilatanciami, vitamínmi, inhalačnými a systémovými kortikosteroidmi).

○ Gravidita a laktácia

Bezpečnosť dornázy α nebola u gravidných žien sledovaná. Štúdie na zvieratách nepreukázali negatívne účinky na priebeh gravidity alebo embryofetálny vývoj. Systémová absorpcia dornázy α po jej inhalačnom podaní je minimálna. Z uvedeného dôvodu sa nepredpokladá, že by sa mohla prechádzať do materského mlieka.

7. ZÁKLADNÉ ZÁSADY LIEČBY KAŠĽA

- ✓ Podávanie centrálne pôsobiacich antitusík by malo byť krátkodobé a len v prípade suchého dráždivého alebo bolestivého kašľa.
- ✓ Opioidné antitusiká by sa nemali podávať dlhodobo v prípade produktívneho vlhkého typu kašľa.
- ✓ Postinfekčný kašeľ pretrváva aj niekoľko týždňov. Nie je ho potrebné tlmiť podaním antitusík. V priebehu času vymizne spontánne. Uľahčenie odstraňovania a vykašľanie hlienu je možné zvýšiť krátkodobým podaním bronchodilatancií (SABA alebo SABA).
- ✓ Kašeľ vyvolaný liečbou ACE - I nie je možné odstrániť farmakologickou intervenciou. Centrálne aj periférne antitusiká sú neúčinné pri potlačení uvedeného typu kašľa.
- ✓ Psychogénny kašeľ nereaguje na podanie antitusík, mukolytík a antiastmatík.
- ✓ Pri podávaní expektorancií je nutné zhodnotiť viskozitu hlienu, ktorá ovplyvňuje visko - elastické vlastnosti hlienu.
- ✓ Podávanie expektorancií je indikované len v prípade kašľa so zvýšenou produkciou hustého viskózneho hlienu.

- ✓ Expektoranciá sa nepodávajú pri vlhkom kašli so zvýšenou produkciou riedkeho hlienu.
- ✓ Kombinované podávanie antitusika s expektoranciom nemá racionálne opodstatnenie. Pôsobením expektorancia dochádza k zníženiu viskozity hlienu, prípadne sa zvyšuje objem hlienu, ktorý je potrebné odstrániť z dýchacích ciest vykašľaním.
- ✓ Mukolytiká sú kontraindikované u pacientov s primárnou dyskinéziou. Podanie mukolytík zvyšuje obsah hlienu s nízkou viskozitou a elasticitou, ktorý zateká do dolných dýchacích ciest. Narušený mukociliárny transport nie je schopný posunúť nahromadený sekrét do vyšších oblastí dýchacích ciest odkiaľ by mohol byť odstránený kašľom.

8. LITERATÚRA

BALLARD S.T., INGLIS S.K.: Liquid secretion properties of airway submucosal gland. *The Journal of physiology* 2004; 556: 1– 10.

BARNES, P.J.: Neurogenic inflammation in the airways. *Respiratory Physiology* 2001; 125: 145-154.

BENNETT W.D., et al.: Mucociliary and cough clearance as a biomarker for therapeutic development. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery* 2010; 23: 261 – 272.

BIRRELL M., BELVISI M., GRACE M., SADOFSKY L., FARUQI S., HELE D.: TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1042 – 1047.

CANNING B.J., MORI N., MAZZONE SB.: Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2006; 152: 223 – 242.

CANNING B.J., REYNOLDS S.M., MAZZONE S.B.: Multiple mechanisms of reflex bronchospasm in guinea pigs. *J Appl Physiol* 2001; 91: 2642 – 2653.

Centers for Disease Control and Prevention. Clinical growth charts: Stature-for-age and Weight-for-age, 2000. http://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm. Accessed August 2017.

DICPINIGAITIS P.V, GAYLE Y.E.: Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *Chest* 2003; 124: 2178 – 2181.

FAHY J.V., DICKEY B.F.: Airway Mucus Function and Dysfunction. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 2233 – 2247.

GRACE M.S., DUBUIS E., BIRRELL M.A., BELVISI M.G.: Pre-clinical studies in cough research: Role of Transient Receptor Potential (TRP) channels. *Pulmonary Pharmacology & therapeutics* 2013; 26: 498 – 507.

CHANG, A.B.: The physiology of cough. *Pediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 2-8.

CHOVANOVÁ V.: Diferenciálna diagnostika kašľa, mukolytiká a expektoranciá. *Via practic.* 2005; 2: 34 – 36.

ISSING W.J., KARKOS P.D.: Atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; 96: 477 – 480.

JACKSON R., PENCHARZ P.B.: Cystic fibrosis. Best practice & research. *Clinical gastroenterology* 2003; 17: 213 – 235.

JANIN A, MONNET J.: Bioavailability of paracetamol, phenylephrine hydrochloride and guaifenesin in a fixed-combination syrup versus an oral reference product. *J Int Med Res.* 2014; 42: 347 – 359.

KARLSSON, J.: The role of capsaicin sensitive C – fibre afferent nerves in the cough reflex. *Pulmonary Pharmacology* 1996; 9: 315 – 321.

KNOWLES M.R., et al.: Primary ciliary dyskinesia. Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188: 913 – 922.

LEE Y.L., PISSARI T.E.: Afferent properties and reflex functions of broncho-pulmonary C-fibres. *Resp Physiol* 2001; 125: 47 – 65.

LIVRAGHI A., RANDELL S.H.: Cystic Fibrosis and Other Respiratory Diseases of Impaired Mucus Clearance. *Toxicologic pathology* 2007; 35: 116 – 129.

LONGO D., FAUCI A., KASPER D., HAUSER S. et.al.: Harrison's principles of internal medicine. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 2012. 18th edition. ISBN 978-0-07-174889-6: p. 2102-2115.

MALL M.A.: Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: Lessons from mouse model. Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 2008; 1: 13-24.

MUNKHOLM M., MORTENSEN J.: Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. Clinical physiology and functional imaging 2013; 34: 171 – 177.

NASRA J., BELVISI M.G.: Modulation of sensory nerve function and the cough reflex: Understanding disease pathogenesis. Pharmacology and Therapeutics 2009; 124(3): 354 – 375.

NIIMI A.: Structural changes in the airways: Causes or effect of chronic cough?. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 2011; 24: 328 – 333.

NIIMI A., BRIGHTLING CH.E., DICPINIGAITIS P.V.: Cough in asthma is due to eosinophilic airway inflammation a pro/con debate. Lung 2014; 192: 33 – 38.

NIIMI A., MATSUMOTO H., MINAKUCHI M., KITAICHY M., AMITANI, R.: Airway remodelling in cough variant asthma. Lancet 2000; 356: 564 – 565.

O'BYRNE P.M., INMAN M.D.: Airway Hyperresponsiveness. Chest Journal 2003; 123: 411 – 416.

POLVERINO M., POLVERINO F., FASOLINO M., ANDO F., ALFIERI A., DE BLASIO F.: Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2012; 7: 2-5.

REYNOLDS S.M., MACKENZIE A.J., SPINA D., PAGE C.P.: The pharmacology of cough. TRENDS in Pharmacological Sciences 2004; 25: 569 – 576.

ROZBORILOVÁ E.: Chronická obštrukčná choroba pľúc - súčasné pohľady. Via practica 2014, 11 (3-4): 87 – 89.

- Rozborilová E.: Chronická obštrukčná choroba pľúc. *Via practica* 2005; 2: 89-93.
- RUBIN B.K. Secretion properties, clearance, and therapy in airway disease. *Translation Respiratory Medicine* 2014; 2: 2 – 7.
- UNDEM B.J., CARR, M.J. KOLLARIK, M.: Physiology and plasticity of putative cough fibres in the guinea pig. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2002; 15: 193 –198.
- UNDEM B.J., CHUAYCHOO B., LEE M.G., WEINREICH D., MYERS A.C., KOLLARIK M.: Subtypes of vagal afferent C- fibres in guinea pig lungs. *J. Physiology* 2004; 556: 905 – 917.
- WIDDICOMBE J.: Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 270: 2 – 10.