

Leki mukoaktywne

Mucoactive drugs

lek. med. Anna Zasowska-Nowak¹, prof. dr hab. n. med. Dariusz Nowak²

1. Ośrodek Kształcenia Lekarzy Rodzinnych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM w Łodzi
 2. Zakład Fizjologii Klinicznej i Klinicznej UM w Łodzi
- Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Dariusz Nowak

Streszczenie: Produkcja śluzu stanowi pierwszą linię obrony przeciwko inhalowanym szkodliwym czynnikom, uszkadzającym nabłonek dróg oddechowych. Proces, w którym wydzielina dróg oddechowych wraz z uwięzionymi w niej bakteriami, wirusami i innymi cząstkami zostaje usunięta z dróg oddechowych, nazywany jest oczyszczaniem śluzowo-rzęskowym. O jego efektywności decyduje prawidłowa praca rzęsek oraz właściwości fizykochemiczne śluzu, a zwłaszcza jego dwie cechy: lepkość i elastyczność. W normalnych warunkach wydzielina drzewa oskrzelowego chroni dolne drogi oddechowe przed inhalowanymi czynnikami drażniącymi. Z drugiej strony, nadmierna jej produkcja będąca charakterystyczną cechą chorób układu oddechowego, takich jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma czy mukowiscydoza, sprzyja występowaniu powikłań. Hipersekrecja śluzu, z towarzyszącą zmianą jego właściwości, może powodować osłabienie oczyszczania śluzowo-rzęskowego oraz sprzyja zaleganiu wydzieliny w górnych i dolnych drogach oddechowych. Leki mukoaktywne, pobudzające proces oczyszczania dróg oddechowych, stanowią w tych przypadkach jedną z opcji terapeutycznych. Gdy weźmie się pod uwagę przypuszczalny mechanizm działania, substancje te klasyfikowane są do czterech głównych grup jako: leki wykrztuśne (wyzwalające kaszel), mukolityczne (zmniejszające lepkość śluzu), mukokinetyczne (nasilające ruch rzęsek) oraz mukoregulujące (mające wpływ na hipersekrecję śluzu). Interesujący jest fakt, że wiele z nich, poza wpływem na śluz i oczyszczanie śluzowo-rzęskowe, cechuje się również innymi korzystnymi efektami działania. Jako przykład można podać erdosteinę, której właściwości antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwbakteryjne oraz mukolityczne wykazano w badaniach eksperymentalnych oraz klinicznych. Mimo że ponad 50 substancji wykazuje potencjalnie korzystny wpływ na wydzielinę dróg oddechowych, mechanizm działania wielu z nich jest niezupełnie scharakteryzowany lub zupełnie nieznan. Dostępne obecnie dane nie potwierdzają jednoznacznie korzyści wynikających ze stosowania leków mukoaktywnych, dlatego konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad oceną ich skuteczności działania.

Abstract: The production of mucus is the first-line defense against inhaled harmful agents damaging the airway epithelium. The process in which airway mucus together with microbes, viruses and other particles trapped within is moved out of the respiratory tract, is termed mucociliary clearance. The effective ciliary movement and biophysical properties of mucus, especially its two features; viscosity and elasticity, affect on efficiency of this process. Under normal conditions airway mucus protects the lower respiratory tract against inhaled irritants. On the other hand, excessive production of airway mucus in respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma or cystic fibrosis, is associated with number of complications. Mucus hypersecretion, related with changes in its biophysical properties, can weaken mucociliary clearance as well as favour accumulation of mucus in upper and lower airways. Mucoactive drugs, stimulating airway clearance, are one of the therapeutic options in these cases. According to the putative mechanism of action, these compounds are categorized to four main groups, as expectorants (induce cough), mucolytics (increase mucus viscosity), mucokinetics (facilitate ciliary movement) and mucoregulators (act on hypersecretion). It is noteworthy, that many of them have other beneficial effects besides influence on mucus and mucociliary clearance. For example, the experimental and clinical studies on erdosteine indicate its antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial and mucolytic pharmacological activities. Although over 50 compounds have potentially profitable effect on airway mucus, the mechanism of action of numerous of it is imprecisely characterized or absolutely unknown. The accessible data does not interchangeably confirm benefits from use of mucoactive drugs, that is why the further studies on efficacy of its action should be carrying out.

Słowa kluczowe: śluz, hipersekrecja, oczyszczanie dróg oddechowych, mukoaktywny, wykrztuśny, mukolityk, mukokinetyk, mukoregulujący, erdosteina, N-acetylocysteina, ambroksol, POCHP

Key words: mucus, hypersecretion, airway clearance, mucoactive, expectorant, mucolytic, mucokinetic, mucoregulator, erdosteine, N-acetylcysteine, ambroxol, COPD

Wstęp

Przez drogi oddechowe dorosłego człowieka przepływa w ciągu doby około 12 000 litrów powietrza, niosącego ładunek czynników drażniących oraz zanieczyszczeń mających niekorzystny wpływ na urzęsiony nabłonek walcowaty wyściełający drzewo oskrzelowe [1]. Pierwszą linię obrony przed uszkodzającym działaniem inhalowanych czynników stanowi śluz, wydzielany przez komórki kubkowe oraz podśluzówkowe gruczoły surowiczo-śluzowe, pokrywający nabłonek. Tworząc cienką, podwójną warstwę na powierzchni nabłonka dróg oddechowych, śluz umożliwia wychwytywanie bakterii, wirusów i innych drobnych ciał obcych oraz usuwanie ich z dróg oddechowych za pośrednictwem ruchu rzęsek w procesie oczyszczania śluzowo-rzęskowego. Dostające się do dróg oddechowych patogeny oraz inne drobne cząstki wychwytywane są przez lepką górną warstwę żelową śluzu [1], a następnie usuwane z dróg oddechowych w kierunku gardła za pośrednictwem ruchu rzęsek, których koniuszki są w niej zaczepione. Dolna warstwa, bardziej płynna, uczestniczy w nawilżaniu ruszających się rzęsek [1]. O efektywności klirensu śluzowo-rzęskowego decyduje prawidłowa praca rzęsek oraz właściwości fizykochemiczne śluzu, a zwłaszcza jego dwie cechy: lepkość i elastyczność, których odpowiednią kombinację zapewniają obecne w nim wielkocząsteczkowe glikoproteiny, zwane mucynami. Ponadto wydzielina drzewa oskrzelowego zawiera także inne substancje, takie jak elektrolity, enzymy, oksydanty i antyoksydanty, produkty metabolizmu bakterii, endogenne związki antybakteryjne oraz szczątki obumarłych komórek [1].

Nadmierna produkcja wydzieliny w drzewie oskrzelowym jest charakterystyczną cechą wielu chorób układu oddechowego. Pacjenci chorujący na astmę, przewlekłe zapalenie oskrzeli, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) czy mukowiscydozę, jak również w sytuacji ostrej infekcji układu oddechowego prezentują szereg objawów wskazujących na zwiększoną ilość śluzu w świetle dróg oddechowych, takich jak kaszel, odkrztuszanie płwociny czy trudności w oddychaniu. Zjawisko to związane jest głównie z procesem zapalnym toczącym się w drogach oddechowych, prowadzącym do rozrostu komórek kubkowych, przerostu gruczołów podśluzówkowych, upośledzenia funkcji rzęsek nabłonka oddechowego, a także powodującym zmiany właściwości fizykochemicznych śluzu [1]. W przypadku przewlekłego zapalenia oskrzeli przerost gruczołów związany jest głównie ze zwiększeniem liczby komórek produkujących śluz w stosunku do komórek wydzielających surowiczą wydzielinę [2]. Zmniejszenie liczby komórek surowiczych może

mieć znaczenie kliniczne, gdyż wydzielina surowicza zawiera duże ilości lizozymu i laktoferryiny, substancji o działaniu antybakteryjnym. W efekcie dochodzi do kumulacji śluzu zarówno w drogach oddechowych, jak i w pęcherzykach płucnych, co może sprzyjać wystąpieniu obturacji oskrzeli i zaburzeń wymiany gazowej. Zaleganie śluzu ułatwia kolonizację drzewa oskrzelowego przez bakterie, powodując powtarzające się infekcje i zaostrzenia, częste zwłaszcza w POCHP i mukowiscydozie. U pacjentów chorujących na astmę nadmierna ilość śluzu, który jest bardziej lepki niż w przypadku innych chorób, nie tylko zamyka światło dróg oddechowych, ale również sprzyja rozwojowi nadreaktywności oskrzeli [3], w efekcie prowadząc do zwiększonego ryzyka utraty kontroli nad astmą i przyspieszonego pogorszenia parametrów czynnościowych płuc [2].

Jak wykazano wyżej, zaleganie nadmiernej ilości wydzieliny o zmienionych właściwościach w świetle drzewa oskrzelowego może nasilać objawy chorób dróg oddechowych, związane jest także z częstszym występowaniem zaostrzeń przewlekłych chorób, a także może być przyczyną zwiększonej zachorowalności i śmiertelności, jak wykazano w przypadku POCHP [4]. Istnieje jednak wiele kontrowersji dotyczących korzyści z rutynowego stosowania leków mukoaktywnych, mających wpływ na sekrecję i właściwości śluzu, gdyż mechanizm działania wielu z tych związków jest nieznany lub nie do końca wyjaśniony.

Obecnie znanych jest około 50 substancji ułatwiających oczyszczanie dróg oddechowych z zalegającej wydzieliny, zależnie od mechanizmu działania możemy je podzielić na cztery grupy: leki wykrztuśne, mukolityki, mukokinetyki oraz leki mukoregulujące [2].

Leki wykrztuśne

Leki wykrztuśne nasilają wydzielanie mucyn przez komórki nabłonkowe układu oddechowego, a działając bezpośrednio na gruczoły oskrzelowe, pobudzają je do wzmożonej produkcji znacznie uwodnionego śluzu. W efekcie ich działania dochodzi do zwiększenia objętości płynnej wydzieliny w drogach oddechowych, co umożliwia większą skuteczność odkrztuszania. Przykładem tak działających substancji są: bromheksyna oraz jej czynny metabolit – ambroksol (będący lekiem o większej skuteczności niż związek macierzysty) [5], pochodne gwajakolu – sulfogwajakol i gwajafenezyna, organiczne i nieorganiczne związki zawierające jod (jodek potasu i jodowany glicerol), a także hipertoniczne roztwory soli fizjologicznej. Taki mechanizm działania wykazują również olejki eterycz-

ne: sosnowy, miętowy, tymiankowy czy eukaliptusowy, najskuteczniej działające po podaniu drogą wziewną w postaci inhalacji.

Badania kliniczne wykazały, że ambroksol nie tylko wpływa na właściwości wydzieliny dróg oddechowych (ułatwianie oczyszczania śluzowo-rzęskowego, działanie wykrztuśne), ale również wykazuje właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne oraz działa miejscowo znieczulająco poprzez blokowanie kanałów sodowych na poziomie błony komórkowej [6]. Efekt ten może być korzystny w leczeniu ostrych infekcji układu oddechowego. Ponadto udowodniono zmniejszenie częstości zaostrzeń u pacjentów chorych na POCHP stosujących przewlekle ambroksol [6].

Do grupy leków wykrztuśnych zaliczane są również substancje, które powodują zwiększone wydzielanie uwodnionego śluzu przez gruczoły oskrzelowe na drodze odruchowej poprzez działanie drażniące na błonę śluzową żołądka po podaniu doustnym. Obecnie historyczne znaczenie mają wykazująca ten mechanizm działania emetyna, alkaloid obecny w korzeniu wymiotnicy (*Radix Ipecacuanhae*), jak i saponiny obecne w wielu roślinach, np. korzeniu lukrecji (*Radix Glycyrrhizae*) czy żywokostu (*Radix Symphyti*). Substancje te, stosowane od lat w postaci wyciągów, odwarów oraz nalewek, zostały obecnie zastąpione przez bezpieczniejsze, nowsze leki o lepiej udowodnionym działaniu wykrztuśnym. Odkrztuszanie wydzieliny z dróg oddechowych ułatwia również jej upłynnienie związane ze zmianą pH wydzieliny gruczołów oskrzelowych. Takie działanie wykazuje np. wodorowęglan sodu, substancja o niewielkiej skuteczności, będąca składnikiem wód mineralnych, stosowanych w postaci inhalacji oraz doustnie.

Leki mukolityczne

Leki mukolityczne ułatwiają usuwanie zalegającej w drogach oddechowych wydzieliny poprzez zmniejszanie jej lepkości. Mucyny, glikopeptydy obecne w wydzielinach dróg oddechowych, zawierają w swojej budowie chemicznej mostki dwusiarczkowe, sprzyjające tworzeniu przez te związki długich, trójwymiarowych struktur, co powoduje, że w pewnych warunkach śluz może przyjmować konsystencję żelu. Związki o charakterze mukolitycznym zawierają w swoich cząsteczkach grupy sulfhydrylowe (tiolowe), które, rozrywając te wiązania, niszczą struktury tworzone przez polipeptydy zawarte w śluzie, w efekcie powodując zmniejszenie jego lepkości. N-acetylocysteina, mesna zawierają wolne grupy sulfhydrylowe, bezpośrednio rozrywające wiązania dwusiarczkowe. Inne mukolityki (np. erdoosteina) występujące w formie

proleków zawierają zablokowane grupy sulfhydrylowe, i zdolne są do wchodzenia w reakcje chemiczne dopiero wskutek procesów metabolicznych zachodzących w organizmie. N-acetylocysteina, erdoosteina, karbocysteina i mesna należą do klasycznych mukolityków, zwanych niebiałkowymi, których charakterystyczną cechą jest obecność grup sulfhydrylowych w leku macierzytym lub jego metabolicie.

Działanie zmniejszające lepkość śluzu, ale w innym mechanizmie niż rozrywanie mostków dwusiarczkowych, wykazuje także dornaza alfa (rhDNaza), należąca do mukolityków peptydowych. Jest to rekombinowane białko ludzkiej deoksyrybonukleazy-1, enzymu rozcinającego pozakomórkowe DNA. W warunkach in vitro substancja ta hydrolizuje DNA zawarte w płwocinie chorych na mukowiscydozę [7], przez co znacznie zmniejsza jej lepkość i ułatwia usuwanie nadmiernych ilości śluzu z dróg oddechowych. Badania kliniczne wykazały korzyści ze stosowania dornazy alfa zarówno u młodych pacjentów z mukowiscydozą, jak i u starszych ze znacznie upośledzoną czynnością płuc. Codzienne inhalowanie leku do dróg oddechowych spowalnia postępujące upośledzenie czynności płuc oraz zmniejsza częstość zaostrzeń choroby [7]. Jednak odpowiedź na leczenie jest bardzo zmienna w populacji, jedynie część pacjentów odnosi korzyści ze stosowania dornazy alfa [8]. Innym przykładem mukolityku peptydowego jest enzym proteolityczny – chymotrypsyna, lek obecnie niestosowany w naszym kraju.

Mukokinytyki

Mukokinytyki to substancje zwiększające efektywność transportu rzęskowego i ułatwiają ewakuację zalegającej w drogach oddechowych wydzieliny. Do tej grupy leków należą rozkurczający mięśnie gładkie układu oddechowego agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych, których przykładem jest salbutamol. Leki te ułatwiają oczyszczanie dróg oddechowych poprzez wzmoczenie przepływu powietrza przez rozszerzone oskrzela, a przede wszystkim poprzez zwiększenie częstotliwości ruchów rzęsek nabłonka oddechowego [2]. Ponadto nasilają wydzielanie jonów Cl⁻ oraz wody do światła dróg oddechowych, co powoduje zwiększenie uwodnienia wydzieliny, a także wywołują wzmożoną produkcję mucyn, co zwiększa objętość wydzieliny gruczołów oskrzelowych, a zatem zwiększa efektywność kaszlu [2].

Do grupy mukokinytyków należy także surfaktant, który wspomaga czynność oczyszczania oskrzeli w mechanizmie zmniejszania adhezji śluzu do nabłonka dróg oddechowych [2]. Z kolei leki takie jak amb-

roksol zwiększają efektywność transportu rzęskowego poprzez stymulację biosyntezy i wydzielania surfaktantu, a ponadto poprzez mechanizmy charakterystyczne dla leków wykrztuśnych i mukolityków [2]. Fakt ten świadczy o tym, że nie jest możliwy podział leków wspomagających oczyszczanie dróg oddechowych na grupy o jednym, jasno określonym mechanizmie działania, gdyż wiele z nich odznacza się kilkoma cechami charakterystycznymi dla poszczególnych grup leków.

Leki mukoregulujące

Do ostatniej grupy – leków mukoregulujących – zaliczyć można te, które mimo braku bezpośredniego wpływu na właściwości zalegającego w drogach oddechowych śluzu regulują procesy jego produkcji i wydzielania [2]. Mając świadomość, że u podstawy przewlekłej hipersekrecji przez gruczoły oskrzelowe leży przewlekły proces zapalny, zmniejszenie ilości obecnej w oskrzelach wydzieliny uzyskać można dzięki zastosowaniu substancji wykazujących działanie przeciwzapalne, takich jak glikokortykosteroidy. Podobny efekt wywołują leki antycholinergiczne, hamujące wydzielanie w drogach oddechowych zależne od aktywności układu cholinergicznego, mające ponadto działanie rozszerzające oskrzela [2].

Leki mukoaktywne w leczeniu POCHP

W patogenezie POCHP główną rolę odgrywa przewlekły proces zapalny oraz towarzyszący mu uogólniony stres oksydacyjny, powstający wskutek zaburzenia równowagi między substancjami utleniającymi a mechanizmami antyoksydacyjnymi [9]. Procesy te prowadzą do nieodwracalnych zmian pod postacią zniszczenia mięszu płucnego (rozedmy) oraz włóknienia małych oskrzeli. Inhalowany do dróg oddechowych dym tytoniowy jest nie tylko głównym źródłem oksydantów, ale również ważnym czynnikiem inicjującym lokalną reakcję zapalną w obrębie układu oddechowego. Zawiera on wysokie stężenia związków utleniających, takich jak nadtlenek wodoru (H_2O_2), tlenek azotu (NO) czy inne wolne rodniki. Ponadto wykazano zwiększoną produkcję anionorodnika nadtlenkowego przez granulocyty krwi obwodowej u pacjentów chorych na POCHP, tak w stabilnym okresie choroby, jak i w przypadku zaostrzeń [10]. Reaktywne formy tlenu wywołują szereg niekorzystnych procesów zarówno w drogach oddechowych, jak i w mięszu płucnym, takich jak: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, uszkodzenie funkcji receptorów beta-adrenergicznych obecnych w drogach oddechowych, wzmożenie sekrecji śluzowej wydzieliny przez gruczoły oskrzelowe, zmniejszenie syntezy oraz uszkodzenie struktury kola-

geny i elastyny w obrębie zrębu płuc, depolimeryzację proteoglikanów, a także unieczynnienie inhibitora alfa-1-proteinazy [9]. Leczenie POCHP polega głównie na zapobieganiu objawom choroby i ich leczeniu oraz zmniejszaniu częstości i ciężkości zaostrzeń. Spośród dostępnych obecnie leków żaden nie hamuje postępu choroby [11].

N-acetylocysteina

Lekiem wykazującym działanie antyoksydacyjne jest wspomniana wyżej N-acetylocysteina. Ta należąca do klasycznych mukolityków pochodna cysteiny oprócz właściwości charakterystycznych dla tej grupy leków (zmniejszenie lepkości śluzowej wydzieliny obecnej w drogach oddechowych poprzez rozrywanie wiązań dwusiarczkowych) ma także właściwości przeciwutleniające. Dzięki obecności wolnych grup -SH wchodzi w reakcje chemiczne ze związkami utleniającymi, takimi jak nadtlenek wodoru, rodniki hydroksylowe oraz kwas podchlorawy, ich końcowym produktem jest stabilny związek – siarczek N-acetylocysteiny. Ponadto N-acetylocysteina jako źródło i donator grup sulfhydrylowych uczestniczy w syntezie glutationu, który odgrywa ważną rolę układu oksydoredukcyjnego w organizmie [10]. Podawana doustnie w dawce 600 mg na dobę powoduje wzrost stężenia glutationu w osoczu i tkance płucnej, obniża produkcję O_2^- przez makrofagi obecne w pęcherzykach płucnych, zmniejsza adhezję granulocytów i wydychanie nadtlenu wodoru u chorych na POCHP [12]. W badaniach przeprowadzonych in vitro N-acetylocysteina osłabiała przyleganie *H. influenzae* oraz *S. pneumoniae* do nabłonka części ustnej gardła [9].

Badania kliniczne podają jednak sprzeczne dane dotyczące skutków działania terapeutycznego N-acetylocysteiny. W kilku badaniach klinicznych wykazano znaczącą poprawę czynności płuc przejawiającą się w postaci wzrostu wartości FEV1 oraz MEF50 po 6 miesiącach stosowania leku w dawce 600 mg/dobę u pacjentów w stabilnym stadium POCHP [13, 14]. Z kolei wieloośrodkowe, randomizowane badanie BRONCUS, z użyciem placebo, w którym oceniano wartości FEV1 oraz liczbę zaostrzeń choroby występujących w ciągu roku, nie wykazało korzyści ze stosowania NAC w dawce 600 mg na dobę w zapobieganiu pogorszeniu czynności płuc oraz profilaktyce występowania zaostrzeń u pacjentów z POCHP [15].

Karbocysteina

Właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne innej pochodnej cysteiny – karbocysteiny, wykazano w badaniach in vitro oraz na modelach zwierzęcych.

Substancja ta zmniejsza napływ komórek zapalnych do dróg oddechowych, minimalizuje uszkodzenia nabłonka dróg oddechowych, łagodzi kaszel oraz działa jak zmiatacz wolnych rodników [16]. Te właściwości karbocysteiny w skojarzeniu z jej działaniem mukolitycznym mogą mieć znaczenie w hamowaniu procesów patologicznych zachodzących w POCHP oraz innych chorobach układu oddechowego o podłożu zapalnym. Do tej pory jednak nie wykazano jednoznacznych korzyści ze stosowania tego leku w monoterapii.

Erdosteina

Erdosteina jest najnowszą substancją o właściwościach mukolitycznych, która została wprowadzona na rynek w roku 1995, jako lek przeznaczony do leczenia przewlekłych chorób płuc, w celu poprawy odkształcania wydzieliny nagromadzonej w drogach oddechowych [16]. Lek jest dopuszczony do obrotu w 44 krajach, natomiast na Polskim rynku obecny jest pod nazwą handlową Erdomed, zarejestrowany w celu leczenia ostrych i przewlekłych chorób górnych dróg oddechowych, oskrzeli i płuc przebiegających z nieprawidłowym wydzielaniem i transportem wydzieliny śluzowej. Erdosteina jest pochodną metioniny w formie tiolaktonu zawierającą dwie zablokowane grupy tiolowe. Aktywne metabolity leku, powstające podczas przemian metabolicznych w wątrobie, powodują rozrywanie mostków dwusiarczkowych w cząsteczkach glikoprotein zawartych w wydzielinie dróg oddechowych. W efekcie, podobnie jak inne leki należące do tej grupy, erdosteina wywiera korzystny wpływ na oczyszczanie dróg oddechowych poprzez zmniejszenie lepkości śluzu oraz poprawę transportu śluzowo-rzęskowego. Badania eksperymentalne przeprowadzone na zwierzętach oraz modelach *in vitro*, a także badania kliniczne z udziałem ludzi wykazały, że oprócz właściwości mukolitycznych, erdosteina wykazuje także działanie przeciwbakteryjne, antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne [17].

Badanie *in vitro* wykazało zmniejszenie adhezji bakterii *S. aureus* i *E. coli* do komórek błony śluzowej jamy ustnej, po ich uprzedniej inkubacji z metabolitem I erdosteiny, którego grupa tiolowa zmienia konformację przestrzenne fimbrii bakteryjnych, uniemożliwiając łączenie adhezyn z receptorami obecnymi na komórkach [18]. Przeciwbakteryjne właściwości erdosteiny zostały potwierdzone również w badaniach klinicznych. Wykazano zmniejszenie nasilenia i czasu trwania objawów klinicznych u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz POCHP spowodowanym infekcją bakteryjną, po zastosowaniu antybiotyku w skojarzeniu z erdosteiną [19]. W innym badaniu klinicznym dowiedziono, że erdosteina sto-

sowana łącznie z amoksycyliną w leczeniu pacjentów z ostrym infekcyjnym zaostrzeniem przewlekłego zapalenia oskrzeli powoduje znaczny wzrost stężenia antybiotyku w płwocinie [20].

Za właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne erdosteiny odpowiedzialny jest również metabolit I. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* wykazano jego działanie hamujące wybuch oddechowy granulocytów obojętnochłonnych [21], blokujące uwalnianie markerów reakcji zapalnej – elastazy i wolnych rodników tlenowych [22], a ponadto właściwości inaktywujące reaktywne formy tlenu wytwarzane przez pobudzone fagocyty [23]. Wykazano również, że erdosteina podawana łącznie z salbutamolem potęguje jego właściwości hamujące wybuch oddechowy neutrofilii oraz uwalnianie przez nie reaktywnych form tlenu, co może mieć korzystne znaczenie w leczeniu pacjentów z chorobami płuc przyjmujących przewlekle leki z grupy agonistów receptora beta 2 [24].

Randomizowane, wieloośrodkowe badanie EQUALIFE prowadzone metodą podwójnie ślepej próby udowodniło, że stosowanie erdosteiny u pacjentów ze stabilną POCHP przez okres 8 miesięcy zmniejsza częstość zaostrzeń i hospitalizacji, prowadzi do poprawy stanu zdrowia oraz stabilizuje parametry czynnościowe płuc [25]. Podobnie w międzynarodowym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu ECOBES udało się wykazać, że lek ten stosowany w dawce 300 mg 2 razy dziennie w skojarzeniu z amoksycyliną (500 mg 3 razy dziennie) poprawia wyniki leczenia zaostrzeń przewlekłego zapalenia oskrzeli i POCHP w porównaniu z antybiotykiem stosowanym łącznie z placebo [26].

Erdosteina jest zalecana do stosowania w ostrych zakażeniach dolnych dróg oddechowych oraz zaostrzeniach POChP w Polskich Rekomendacjach postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010 opracowanych przez zespół specjalistów pod kierownictwem Prof. Walerii Hryniewicz w ramach Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków.

Podsumowanie

Leki mukoaktywne są szeroko stosowane, głównie w przewlekłych chorobach układu oddechowego, ale również w zaostrzeniach oraz ostrych stanach zapalnych przebiegających z objawami nadmiernej sekrecji wydzieliny w drogach oddechowych. Metaanaliza oceniająca efektywność mukolityków, stosowanych równoległe z terapią standardową u pacjentów chorych na przewlekłe zapalenie oskrzeli i POCHP, wykazała zmniejszenie liczby zaostrzeń choroby oraz skrócenie czasu ich trwania, a ponadto spadek ryzyka hospitali-

zacji [27]. Nie wykazano natomiast wpływu terapii na parametry czynnościowe układu oddechowego. Inne badania potwierdzają korzyści ze stosowania leków z tej grupy, wskazując dodatkowo na poprawę jakości życia leczonych pacjentów [28]. Wytyczne dotyczące rozpoznawania i leczenia POCHP (GOLD 2006) nie zalecają jednak szerokiego stosowania leków mukolitycznych u wszystkich pacjentów. Również rekomendacje NPOA 2010 nie zalecają rutynowego stosowania leków mukolitycznych w zapaleniu płuc ani w zaostrzeniu POCHP. Leki te rekomendowane są jedynie u chorych z POCHP z częstymi, długotrwałymi zaostrzeniami choroby. **Natomiast wyraźnie podkreślone są korzyści, jakie może przynieść krótkotrwałe stosowanie jednego z nowszych i lepiej poznanych leków – erdoisteiny, w ostrych zakażeniach dróg oddechowych oraz zaostrzeniach POCHP.** Należy podkreślić konieczność prowadzenia dalszych badań nad oceną skuteczności leków mukoaktywnych, gdyż dostępne obecnie dane nie potwierdzają jednoznacznie korzyści wynikających z ich stosowania, co powoduje nadużywanie leków należących do tej grupy.

Piśmiennictwo:

- Rogers D.F.: *Physiology of airway mucus secretion and pathophysiology of hypersecretion*. *Respir. Care* 2007, 52: 1134.
- Rogers D.F.: *Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases*. *Respir. Care* 2007, 52: 1176.
- Rogers D.F.: *Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology?* *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004, 4: 241.
- Rogers D.F.: *The role of airway secretions in COPD: pathophysiology, epidemiology, and pharmacotherapeutic options*. *COPD* 2005, 2: 341.
- Wiessmann K.J., Niemeyer K.: *Clinical results in the treatment of chronic obstructive bronchitis with ambroxol in comparison with bromhexine*. *Arzneimittelforschung* 1978, 28: 918.
- Melerba M., Ragnoli B.: *Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update*. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008, 4: 1119.
- Pressler T.: *Review of recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of patients with cystic fibrosis*. *Biologics* 2008, 2: 611.
- Ruri R.: *The use of human deoxyribonuclease (rhDNase) in the management of cystic fibrosis*. *BioDrugs* 2005, 19: 135.
- Dekhuijzen P.N., van Beurden W.N.: *The role of N-acetylcysteine in the management of COPD*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006, 1: 99.
- Sadowska A.M., Verbraecken J., Darquennes K., De Backer W.A.: *Role of N-acetylcysteine in the management of COPD*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006, 1: 425.
- Rozpoznawanie i leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Wytyczne Światowej Inicjatywy Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD 2006).
- Kasielski M., Nowak D.: *Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease*. *Respir. Med.* 2001, 95: 448.
- Pela R., Calcagni A.M., Subiaco S., Isidori P., Tubaldi A., Sanguinetti C.M.: *N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in the patients with moderate to severe COPD*. *Respiration* 1999, 66: 495.
- Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P.: *N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *COPD* 2006, 3: 195.
- Decramer M., Rutten-van Mölken M., Dekhuijzen P.N., Troosters T., van Herwaarden C., Pellegrino R., van Schayck C.P., Olivieri D., Del Donno M., De Backer W., Lankhorst I., Ardia A.: *Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2005, 365: 552.
- Hooper C., Calvert J.: *The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease*. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008, 3: 659.
- Moretti M.: *Pharmacology and clinical efficacy of erdoisteine in chronic obstructive pulmonary disease*. *Expert Rev. Respir. Med.* 2007, 1: 307.
- Dal Sasso M., Sala M.T., Gianelle V.: *Effects of erdoisteine and its metabolites on bacterial adhesiveness*. *Arzneimittelforschung* 1999, 49: 344.
- Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedà G., Mancini C.: *Evaluation of efficacy and safety of erdoisteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study)*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 33: 612.
- Ricevuti G., Mazzone A., Uccelli E., Gazzani G., Fregnan G.B.: *Influence of erdoisteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis*. *Thorax* 1988, 43: 585.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T.: *Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdoisteine on human neutrophil oxidative bursts*. *Arzneimittelforschung* 2000, 50: 739.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Verducci P., Lo Verso R., Marabini L.: *Effect of metabolite I of erdoisteine on the release of human neutrophil elastase*. *Pharmacology* 2006, 77: 150.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Zuccotti T.: *Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdoisteine on human neutrophil oxidative bursts*. *Arzneimittelforschung* 2000, 50: 739.

24. Dal Sasso M., Bovio C., Culici M., Fonti E., Braga P.C.: The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of neutrophils. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2002, 28: 147.
25. Moretti M., Bottrighi P., Dallari R. et al.: The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2004, 30: 143.
26. Marchioni C.F., Polu J.M., Taytard A., Hanard T., Nosedà G., Mancini C.: Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). *Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 33: 612.
27. Poole P.J., Black P.N.: Mucolytic agents for chronic bronchitis or obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, 3: CD001287.
28. Grandjean E.M. et al.: Efficacy of oral long term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a metaanalysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Respir. Therap.* 2000, 22: 209.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Dariusz Nowak

Zakład Fizjologii Klinicznej UM w Łodzi

92-215 Łódź, ul. Mazowiecka 6/7

tel.: (42) 678 18 00, tel./fax (42) 678 26 61

e-mail: dariusz.nowak@umed.lodz.pl