

Ambroxol v léčbě respiračních onemocnění

spojených s vlhkým kašlem



Typy kašle

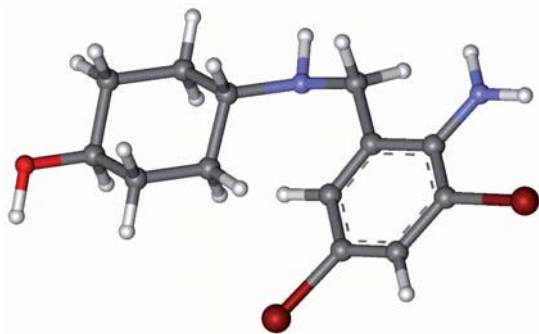
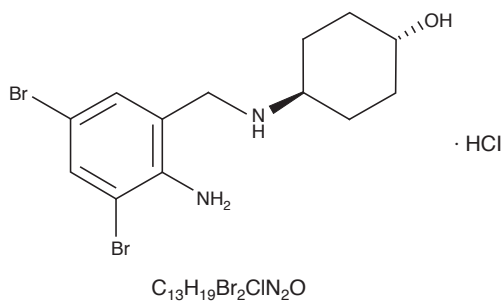
Kašel je běžným příznakem respiračních onemocnění. Podle trvání rozdělujeme kašel na akutní a chronický. Akutní kašel je krátkodobý a doprovází akutní respirační choroby, například virózy z nachlazení. Za chronický se považuje kašel, který trvá déle než tři týdny; bývá často symptomem závažnějšího onemocnění. Na základě produkce hlenu se kašel rozděluje na neproduktivní (suchý) a produktivní (vlhký). Vlhký kašel je charakterizován produkcí sputa, které je za pomoci mukociliárního transportu expektorací odstraňováno. Často ovšem sputum vzhledem ke své hustotě adhezuje ke sliznici dýchacích cest, mukociliární transport vážne, expektorace je pak obtížná, infikovaný hlen se hromadí v dýchacích cestách a to vede ke chronifikaci základního onemocnění. Hypersekrece hlenu, která je podkladem produktivního kašle, má výrazný dopad na morbiditu, ale zvyšuje i mortalitu pacientů s plicním onemocněním.¹

Role mukolytik

Součástí léčby akutních i chronických bronchopulmonálních onemocnění doprovázených vlhkým kašlem je aplikace přípravků ke zlepšení evakuace hlenu z dýchacích cest a usnadnění expektorace. K tomuto účelu se užívají léčiva ze skupiny mukolytik (expektorancií). Účinek těchto léčiv je založen na snižování viskozity hlenu, na aktivování mukociliárního transportu a tím podpoře expektorace. Role mukolytik však není omezena pouze na tyto účinky, některá z nich mají ještě další vlastnosti (např. antioxidační, protizánětlivý účinek), které přispívají k jejich komplexnímu působení v rámci léčby respiračních onemocnění. Mukolytika se proto mohou významně podílet na celkové úspěšnosti léčby těchto onemocnění a tím i zlepšení kvality života pacientů.

Účinky ambroxolu a jejich mechanismus

Ambroxol je osvědčeným a často používaným mukolytikem s komplexním působením. Jde o bezpečné, dobře tolerované léčivo. Z farmakokinetického hlediska je významný jeho poměrně dlouhý biologický poločas, který umožňuje podávání



Obrázek 1: Struktura a prostorový model molekuly ambroxolu

po 12 hodinách. Ambroxol svým působením snižuje viskozitu hlenu, má mukokinetický účinek, usnadňuje expektoraci a zlepšuje průchodnost průdušinek.² Jedním z mechanismů mukokinetického účinku ambroxolu je zvýšení ciliární frekvence. Ve srovnání s některými jinými mukolytiky má ambroxol výhodu mimo jiné v tom, že aktivuje surfaktantový systém plic tím, že zvyšuje produkci surfaktantu v pneumocytech II. typu. Surfaktant nejen zvyšuje ciliární frekvenci a usnadňuje transport hlenu, ale považuje se i za významný faktor obrany proti některým virovým infekcím, např. chřipkovému viru A.²

V řadě studií byl doložen antioxidantní účinek ambroxolu, významný pro ochranu dýchacích cest.³ Mechanismů tohoto účinku je několik. Ambroxol např. působí proti peroxidaci lipidů a chrání tak respirační sliznici před oxidativním stresem, způsobeným zplodinami tabákového kouře a volnými radikály vzniklými aktivitou zánětlivých buněk, např. neutrofilů a alveolárních makrofágů. Ambroxol dále (na rozdíl od svého prekurzoru bromhexinu) inhibuje produkci superoxidového aniontu a snižuje uvolňování elastázy a myeloperoxidázy aktivovanými neutrofilů a snižuje tím histotoxicitu těchto buněk. Dalším specifickým účinkem ambroxolu, jímž ochraňuje plicní tkáň, je blokování (neutrofilů zprostředkované) inaktivace alfa-1 antitrypsinu.⁴

S antioxidantním působením je spojené i protizánětlivé působení ambroxolu, resp. interference s aktivitou prozánětlivých buněk a redukce syntézy prozánětlivých cytokinů.⁵ Dále ambroxol snižuje hypersenzitivitu dýchacích cest např. tlumením uvolňování histaminu z žírných buněk a monocytů uložených

v plicní tkáni, tedy procesu přispívajícího k bronchokonstrikci.⁶ Přínosem ambroxolu je také fakt, že zvyšuje lokální imunitu respiračního epitelu vůči virové infekci, omezuje množení influenza virů prostřednictvím stimulace produkce supresorů virové multiplikace (např. imunoglobulinu A a G).⁷ Důležité je také, že při souběžné antibiotické terapii ambroxol zlepšuje průnik některých antibiotik (např. penicilinu, makrolidů, cefalosporinů) do plicní tkáně a zvyšuje tak účinnost antibiotické léčby.²

Klinické studie

Účinnost a bezpečnost ambroxolu v terapii chorob spojených s produktivním kašlem, např. chronické bronchitidy či chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), byla prokázána ve více než 90 klinických studiích.² Příkladem hodnocení ambroxolu pacienty je studie z roku 2006, do které bylo zařazeno 2707 pacientů s chronickou bronchitidou a vlhkým kašlem.⁸ V této studii 92 % pacientů hodnotilo účinnost ambroxolu jako velmi dobrou či dobrou; pokud jde o bezpečnost, 97 % pacientů ji označilo také jako velmi dobrou či dobrou. Další klinické studie prokázaly, že ambroxol snižuje u pacientů s respiračními infekcemi a vlhkým kašlem viskozitu hlenu, jeho uvolňování a expektoraci, že zlepšuje průnik antibiotik do plicní tkáně a zlepšuje jejich účinnost, což je specifická vlastnost tohoto mukolytika (prokázáno u dospělých i dětí).⁹ Klinické studie také prokázaly, že ambroxol zlepšuje čištění a průchodnost průdušinek a zlepšuje mukociliární clearance, například u pacientů s CHOPN, u nichž je tato funkce snižena.² Při dlouhodobém podávání pacientům s CHOPN snižoval ambroxol počet akutních exacerbací, zvláště u pacientů s těžkou formou onemocnění.¹⁰

Závěr

Ambroxol je dlouhodobě prověřené mukolytikum s dobře dokumentovanou účinností a bezpečností. Rychle a účinně rozpouští hlen, usnadňuje expektoraci a tím zlepšuje průchodnost dýchacích cest. Má ještě řadu jiných prospěšných účinků, např. antioxidantní a protizánětlivé působení, zvyšuje slizniční protivirovou imunitu dýchacích cest a při souběžném podávání s antibiotiky zvyšuje jejich koncentraci v plicní tkáni a tím i účinnost protinfekční léčby. Řada mechanismů těchto účinků je pro ambroxol specifická. Ambroxol je komplexně působící léčivo, vhodné pro pacienty s akutními i chronickými bronchopulmonálními chorobami, spojenými s vlhkým kašlem, zvýšenou produkcí hlenu a jeho nedostatečným transportem.



MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
EdukaFarm, Praha

LITERATURA

1. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995;8:1333-8.
2. Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;4:1119-1129.
3. Nowak D, Antczak A, Krol M, et al. Antioxidant properties of ambroxol. *Free Rad Biol Med* 1994;16:517-22.
4. Ottonello L, Arduino N, Bertolotto M, et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. *Brit J Pharmacol* 2003;140:736-42.
5. Beeh KM, Beier J, Esperester A, et al. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res* 2008;13:557-562.
6. Zwaldlo-Klarwasser G, Servais MD, Schmutzler W, et al. Ambroxol inhibits histamine release from human adenoïdal mast cells. *Imflamm Res* 1998;47(Suppl 1):S16-7.
7. Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J* 2002;19:952-8.
8. Schulz M, Hämmerlein A, Hinkel U, et al. Safety and usage pattern of an over-the-counter ambroxol cough syrup: a community pharmacy-based cohort study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:409-421.
9. Perez-Neria J, Garcia Rubi E. Ambroxol-amoxiciline fixed combination vs. amoxiciline in acute infectious respiratory conditions – comparative study of antibiotic levels in bronchial mucus and blood. *Compend Invest Clin Lat Am* 1992;12:5-10.
10. Malerba M, Ponticello A, Radaelli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:27-34.