

Miejsce leków mukolitycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych

The role of mucolytics in the treatment of upper respiratory diseases

Katarzyna Mrówka-Kata¹,
Dariusz Kata²,
Grzegorz Namysłowski¹,
Katarzyna Banert¹,
Paweł Namysłowski³

¹Katedra i Kliniczny Oddział Laryngologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra i Zakład Dysfunkcji Narządu Żucia w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono mechanizm działania leków mukolitycznych. Zaprezentowano ich podział, przedstawiono dostępne preparaty handlowe. Omówiono znaczenie mukolityków w wybranych schorzeniach górnych dróg oddechowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 1, 59–64

słowa kluczowe: leki mukolityczne, schorzenia górnych dróg oddechowych

ABSTRACT

Working mechanism of mucolytics was presented in his paper. Their division, issued commercial preparates were presented. The role of mucolytics in choosen upper respiratory diseases was overlooked.

Forum Medycyny Rodzinnej 2010, vol. 4, no 1, 59–64

key words: mucolytics, upper respiratory diseases

WSTĘP

Leki mukolityczne rozrzedzają wydzielinę górnych dróg oddechowych, dzięki czemu ułatwiają jej usuwanie z tego obszaru oraz służący temu celowi transport śluzówkowo-rzęskowy. Leki mukolityczne, upłynniając wydzielinę w drogach oddechowych, zmniejszają lepkość śluzu, co pozwala na jej szybsze i skuteczniejsze usuwanie. Ułatwiają również czynność nabłonka oddechowego

odpowiedzialnego za usuwanie nadmiaru wydzieliny w drogach oddechowych. Leki mukolityczne dzięki wielokierunkowemu działaniu powodują rozrzedzenie i zmniejszenie lepkości wytwarzanego przez błonę śluzową śluzu. Ułatwia to odkrztuszanie wydzieliny i zmniejsza obturację dróg oddechowych. Stosowanie leków mukolitycznych łącznie z antybiotykoterapią w przypadkach zapaleń bakteryjnych powoduje zwiększenie

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Mrówka-Kata
II Katedra i Oddział Kliniczny
Laryngologii SUM
ul. M. Skłodowskiej-Curie 21
41–800 Zabrze
tel.: (32) 271 74 20, faks: (32) 271 74 20
e-mail: sekretariat.laryngologia@klinika-zabrze.med.pl

Copyright © 2010 Via Medica
ISSN 1897–3590

”
Wybrane leki mukolityczne pełnią rolę „wymiataczy” wolnych rodników i odgrywają ważną rolę ze względu na działanie wspomagające naturalny układ antyoksydacyjny organizmu

stężenia antybiotyku w śluzie na skutek większego uwodnienia wydzieliny, zwiększenia sekrecji i zmianie proporcji substancji lipofilnych do hydrofilnych. Niektóre z tych leków mają działanie antyoksydacyjne [1, 2].

Nowe spojrzenie na rolę leków mukolitycznych uwzględnia wpływ wybranych mukolityków na przebieg zjawiska stresu oksydacyjnego. Udowodniono, że wolne rodniki powstające w organizmie odgrywają ważną rolę w patogenezie licznych chorób układu oddechowego, takich jak: idiopatyczne zwłóknienie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), mukowiscydoza oraz w podtrzymywaniu stanu zapalnego. Wybrane leki mukolityczne pełnią rolę „wymiataczy” wolnych rodników i odgrywają ważną rolę, nie tylko ze względu na ich bezpośrednie działanie na gęsty śluz, ale także ze względu na działanie pośrednie, wspomagające naturalny układ antyoksydacyjny organizmu. Wspomniane właściwości antyoksydacyjne redukują ryzyko poinfekcyjnych uszkodzeń błony śluzowej górnych dróg oddechowych (np. zatok przynosowych).

Właściwości mukolityczne mają substancje depolimeryzujące kwaśne mukopolisacharydy śluzu w mechanizmie rozrywania wiązań dwusiarczkowych łańcuchów polipeptydowych. Do tej grupy leków należą między innymi enzymy proteolityczne, tenazydy (detergenty) oraz związki sulfhydrylowe, które mają największe znaczenie praktyczne [1, 2].

Do najczęściej stosowanych mukolityków należą: bromheksyna i jej czynny metabolit ambroksol, acetylocysteina, karbocysteina i mesna.

■ Bromheksyna i ambroksol

Mechanizm działania obu preparatów jest ten sam. Powodują one depolimeryzację kwaśnych mukopolisacharydów wytwarzanych przez komórki kubkowe i pobudzają produkcję polisacharydów obojętnych. Pro-

wadzi to do zmniejszenia lepkości śluzu i zwiększenia jego elastyczności. Ponadto powodują one bezpośrednio w komórkach nabłonka dróg oddechowych zmniejszenie absorpcji jonów sodu, co pociąga za sobą zmniejszenie absorpcji wody i zwiększa płynność śluzu i jego objętość. W tkance płucnej, w pneumocytach typu II pobudzają syntezę i uwalnianie surfaktantu. Ambroksol, w porównaniu ze związkiem macierzystym, wykazuje silniejszy mechanizm działania, lepszą biodostępność i dłuższy okres półtrwania, co stanowi o jego coraz częstszym stosowaniu. Ponadto ambroksol wykazuje zdolność do kumulacji w płucach. Preparaty zawierające bromheksynę lub ambroksol mogą być podawane doustnie, parenteralnie lub w inhalacji. Rzadko występują działania niepożądane pod postacią reakcji alergicznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, nasilenia się duszności przy zwiększonej sekrecji śluzu [2, 3].

■ Acetylocysteina, mesna

Preparaty te powodują rozrywanie mostków dwusiarczkowych w łańcuchach polipeptydów zawartych w śluzie na skutek reakcji z aktywną grupą sulfhydrylową obu związków. Powoduje to zmniejszenie lepkości wydzieliny, jej łatwiejszą ewakuację i transport. Leki te mogą być podawane doustnie, parenteralnie, w postaci inhalacji lub gotowych preparatów do stosowania miejscowego. Ze względu na możliwość podrażnienia błony śluzowej względny przeciwwskazaniem do stosowania preparatów jest choroba wrzodowa żołądka, dwunastnicy, żylaki przełyku, nadreaktywność oskrzeli i stan astmatyczny. N-acetylocysteina jest acetylowaną formą naturalnie występującego aminokwasu L-cysteiny. Jej działanie na strukturę śluzu ma bezpośredni charakter i polega na rozrywaniu wiązań dwusiarczkowych stabilizujących śluz. Działa ona zarówno w obrębie śluzu jałowego, jak i ropnego, gdzie udział mają elementy rozpadłych komórek zapalnych,

nabłonkowych, układu immunologicznego, zwłaszcza nici kwasów nukleinowych. N-acetylocysteina bierze bowiem udział w depolimeryzacji długich nici kwasów nukleinowych. Dodatkowo acetylocysteina ze względu na właściwości bezpośredniego wiązania toksycznych metabolitów paracetamolu oraz zwiększania syntezy glutationu stosowana jest w przypadku jego przedawkowania i chroni przed toksycznym uszkodzeniem wątroby. Acetylocysteina posiada zarówno bezpośrednią, jak i pośrednią aktywność antywołnorodnikową. W pierwszym mechanizmie, dzięki obecności grup sulfhydrylowych (SH), bezpośrednio może unieczynniać wolne rodniki (jako donor wodoru, czyli substancja o silnych właściwościach redukcyjnych).

W mechanizmie pośrednim — jako dawca wodoru — odbudowuje zredukowaną formę glutationu niezbędną dla reakcji przekształcania nadtlenu wodoru do wody w reakcji katalizowanej przez peroksydazę glutationu [2–4].

■ **Karbocysteina**

Wpływa na skład wydzieliny błony śluzowej poprzez zmniejszenie ilości glikopeptydów w śluzie oraz pobudzeniu syntezy sialomucyn wiążących wodę, przez co zmienia fizyczne i biochemiczne właściwości śliny i wydzieliny śluzowej. Karbocysteina powoduje, że wydzielina jest mniej lepka i bardziej płynna, przez co jest łatwiej usuwana z dróg oddechowych podczas kaszlu, drenażu ułożeniowego i mechanicznie. Jest stosowana w postaci preparatów doustnych. Wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 2 godzinach. Dobrze przenika przez barierę błony śluzowej do ucha środkowego, gdzie jej wysokie stężenie utrzymuje się do 24 godzin. Działania niepożądane obejmują dolegliwości ze strony układu pokarmowego (zgaga, nudności, wymioty, biegunka), reakcje nadwrażliwości, sporadycznie bóle głowy [2, 3].

■ **Dornaza alfa**

Stosowana miejscowo u chorych na mukowiscydozę rekombinowana postać deoksyrybonukleazy I, powoduje kanalizację hydrolizy zewnątrzkomórkowego DNA. Podawana wziewnie hydrolizuje DNA zawarte w płwocinie, znacznie zmniejszając lepkość, co powoduje jej łatwiejsze odkrztuszenie. Enzymy proteolityczne ze względu na liczne działania niepożądane są rzadko stosowane [2–4].

Najważniejsze, dostępne w Polsce preparaty leków mukolitycznych zebrano w tabeli 1.

ZASTOSOWANIE MUKOLITYKÓW W TERAPII WYBRANYCH SCHORZEŃ GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Leki mukolityczne powinny być stosowane w ostrych i przewlekłych stanach zapalnych dróg oddechowych, cechujących się obecnością gęstego, lepkiego śluzu.

■ **Ostre zapalenie zatok przynosowych**

Stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przebiega w trzech następujących po sobie fazach lub w kilku fazach jednocześnie w różnej lokalizacji. Są to fazy: naczyniowa, komórkowa i zakażenia bakteryjnego. W fazie naczyniowej, dochodzi do obrzęku, przekrwienia i zwiększenia sekrecji błony śluzowej. W tym przypadku nie należy stosować leków mukolitycznych, gdyż śluz jest wystarczająco rzadki, aby mógł zostać usunięty.

W fazie komórkowej dochodzi do zagęszczenia śluzu i jego zalegania w jamach nosa i zatokach przynosowych, co stanowi dobre podłoże do rozwoju flory bakteryjnej i przejścia stanu zapalnego w fazę zakażenia bakteryjnego. W przypadku ostrego zapalenia zatok nie dochodzi do większych zmian w budowie morfologicznej błony śluzowej, a uszkodzenia zapalne są odwracalne. Stąd dobre możliwości stosowania leków mukolitycznych, których głównym zadaniem jest utrzymanie płynności wydzielanego śluzu i pobudzenie transportu



Stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych przebiega w trzech fazach. Są to fazy: naczyniowa, komórkowa i zakażenia bakteryjnego

Tabela 1

Najważniejsze dostępne w Polsce preparaty leków mukolitycznych [2]

Nazwa międzynarodowa	Nazwa preparatu handlowego
Acetylocysteina	ACC
	Acetylocysteina
	Acypront
	Fluimucil
	Tussicom
Ambroksol	Aflegan
	Ambrohexal
	Ambroksol
	Bronchopront
	Deflegmin
	Flavamed
	Mucosolvan
	Mukobron
Bromheksyna	Bisolvon
	Bromhexin
	Flegamina
Karbocysteina	Mucopront
	Mucolina
	PectoDrill
Mesna	Mistabron
	Mucofluid
Dornaza alfa	Pulmozyme

**”
Zaleganie gęstej
wydzieliny w okolicy
podgłośniowej u osób
palących papierosy
powoduje większą
koncentrację
kancerogenów w błonie
śluzowej**

śluzowo-rzęskowego. W leczeniu możliwe jest wykorzystanie doustnych leków mukolitycznych z każdej grupy, donosowych preparatów mukolitycznych czy inhalacji z dodatkiem leków mukolitycznych [4, 5].

■ **Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych**

W przypadku braku poprawy po prawidłowo przeprowadzonym leczeniu zachowawczym lub przy częstszych niż 4–6 razy w roku nawrotach zapalenia zatok dochodzi do zmian w budowie morfologicznej błony śluzowej, co prowadzi do jej nieprawidłowej czynności. Zmienia się skład produkowanego śluzu, uszkodzenia komórek nabłonka powodują zaburzenia w transporcie śluzowo-rzęskowym, czego konsekwencją jest zaleganie gęstej wydzieliny w obrębie licznych zachyłków zatok przynosowych, zwłaszcza komórek sitowych. Powoduje to podtrzymywanie

stanu zapalnego. W takiej sytuacji leczeniem z wyboru staje się zabieg operacyjny, który jest jednak tylko początkiem całego procesu terapii przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Po operacyjnym udrożnieniu nosa, zatok przynosowych, usunięciu z nich patologicznie zmienionej błony śluzowej, przywróceniu ich właściwego drenażu konieczne jest niejednokrotnie kilkutygodniowe lub kilkumiesięczne postępowanie zachowawcze. Leczenie uzupełniające poza koniecznością eradykacji chorobotwórczych patogenów i utrzymania drożności nosa i zatok ma na celu pobudzenie komórek nabłonka do produkcji prawidłowego śluzu o odpowiedniej lepkości, elastyczności, płynności i składzie chemicznym. Cel ten uzyskuje się poprzez doustne lub parenteralne podawanie mukolityków, stosowanie ich donosowo w postaci gotowych preparatów, płukanek lub inhalacji [4, 5].

■ **Ostre zapalenie ucha środkowego**

Ostry stan zapalny błony śluzowej wyścielającej strukturę ucha środkowego jest ściśle związany z czynnością trąbki słuchowej, której zadaniem jest wentylacja ucha środkowego oraz drenaż jamy bębnekowej. Stanowi to ochronę i umożliwia oczyszczanie z patogenów ucha środkowego. Przy zaburzeniu jednej z tych funkcji dochodzi do uruchomienia mechanizmu powstania ostrego stanu zapalnego. Zadaniem leków mukolitycznych, stosowanych jako leczenie wspomagające stanu zapalnego struktur ucha środkowego, poza zwiększeniem produkcji rzadkiego śluzu i ułatwieniem drenażu jest wtórne zwiększenie produkcji immunoglobulin klasy IgA oraz utrzymanie wysokiego stężenia antybiotyku w wydzielinie i błonie śluzowej ucha środkowego, trąbki słuchowej, okolicy jej ujścia gardłowego i części nosowej gardła. W celu polepszenia transportu śluzoworzęskowego w okolicy ujścia gardłowego trąbki słuchowej stosuje się doustne oraz donosowe preparaty mukolityczne.

■ **Przewlekłe wysiękowe surowiczo-śluzowe zapalenie ucha środkowego**

Przy długotrwałej dysfunkcji trąbki słuchowej dochodzi do gromadzenia się i zalegania w jamie bębnekowej mniej lub bardziej gęstej, jałowej wydzieliny. Przeważnie proces ten przebiega bez większych objawów, a głównym problemem jest upośledzenie słuchu o typie przewodzenia. Jest to najczęściej choroba wieku dziecięcego, wynikająca z przerostu migdałka gardłowego, zamykającego ujście gardłowe trąbki słuchowej. Po udrożnieniu trąbki słuchowej i doraźnym drenażu jamy bębnekowej (adenotomia, paracenteza, założenie dreników wentylacyjnych do błony bębnekowej) pacjent, najczęściej dziecko, wymaga przez dłuższy okres podawania doustnych preparatów mukolitycznych [4–6].

■ **Zapalenie krtani**

Krtani, leżąc na granicy górnych i dolnych dróg oddechowych, jak również drogi pokarmowej jest narażona w szczególny sposób na działanie czynników patogennych, także chemicznych w przypadku refluksu żołądkowo-przełykowego. Prawidłowy śluz transportowany z dolnych dróg oddechowych i produkowany przez błonę śluzową krtani musi chronić ją przed turbulencjami powietrza powstającymi ze względu na budowę anatomiczną i czynność fonacyjną krtani, powodującymi wysychanie tejże błony śluzowej. Uszkodzenie nabłonka rzęskowego powoduje przerwanie transportu śluzoworzęskowego z dolnych dróg oddechowych w kierunku gardła, co objawia się kaszlem, chrypką, a niekiedy i krztuszeniem się. Ponadto zaleganie gęstej wydzieliny w okolicy podgłośniowej u osób palących papierosy powoduje większą koncentrację kancerogenów w błonie śluzowej. Stosowanie leków mukolitycznych jest więc w przypadku schorzeń krtani szczególnie ważne. Oprócz doustnych preparatów mukolitycznych stosuje się inhalacje z dodatkiem mukolityków [4–6].

■ **Mukolityki u palaczy tytoniu**

Palenie tytoniu dostarcza około 200 000 razy więcej wolnych rodników niż ich ilość powstała w przebiegu procesów zapalnych. Dym tytoniowy stymuluje makrofagi do tworzenia wolnych rodników, u palaczy mają więc one więcej ziarnistości zawierających elastazę, jak również produkują czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów. Aktywowane przez dym makrofagi pęcherzykowe są odpowiedzialne za uwalnianie aminorodnika nadtlenkowego. Dym tytoniowy hamuje ruch rzęsek i w rezultacie prowadzi do zwiększonego wnikania i wirusów do płuc. Acetylocysteina wydaje się lekiem mukolitycznym z wyboru u palących. Za pomocą tej terapii nie tylko można poprawić oczyszczanie śluzoworzęskowe, ale dodatkowo przerwać łańcuch niekorzystnych



**Acetylocysteina
wydaje się lekiem
mukolitycznym z wyboru
u palących**

zdarzeń biorących początek we wzmożonej ekspozycji drzewa oskrzelowego na wolne rodniki [2, 4–6].

PODSUMOWANIE

Leki mukolityczne są ważnym elementem terapii schorzeń górnych i dolnych dróg

oddechowych. Wspólnie z innymi jej składowymi — antybiotykami i steroidami, zwiększają efektywność, w niektórych przypadkach skracają czas trwania leczenia oraz mogą zapobiegać niekorzystnym zmianom wywołanym obecnością wolnych rodników.

PIŚMIENNICTWO

1. Dąbrowski P. Rola leków mukolitycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych. *Przewodnik Lekarza* 2003; 6; 11/12: 47–52.
2. Łuczyński R., Nowak D. Wykorzystanie leków mukolitycznych i mukokinetycznych w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych. *Lekarz* 2003; 12: 10–14.
3. Hauber H.-P., Steffen A., Goldman T. i wsp. Effect of steroids, acetyl-cysteine and calcium-activated channel inhibitors on allergic mucin expression in sinus mucosa. *Laryngoscope* 2008; 118: 1528–1533.
4. Skorupa W. Leki mukolityczne i wykrztuśne. *Nowa Klinika* 2001; 8 (5): 524–526.
5. Cheikh Tidiane N., Kamruddin A., Tomomi N. i wsp. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae*. *Microbial Pathogenesis* 2001; 30: 121–127.
6. Kido H., Okumura Y., Yamada H., Quang Le T., Yano M. Proteases essential for human influenza virus entry into cells and their inhibitors as potential therapeutic agents. *Current Pharmaceutical Design* 2007; 13: 405–414.