

Mukoaktívne liečivá – mechanizmus účinku a použitie v pediatrickej praxi

MUDr. Elena Kavcová, PhD.¹, MUDr. Ivona Bacmaňáková²

¹Klinika TaPCH UK JLF a MFN, Martin

²Klinika detí a dorastu MFN, Martin

Výskum a používanie mukoaktívnych liečiv trvá veľmi dlhé časové obdobie s vývojom od čisto rastlinných preparátov k modernej multifunkčnej medikácii. Taktiež terminológia tzv. „liekov na kašeľ“ alebo liekov na ovplyvnenie fyzikálno-chemických vlastností hlienu tzv. mukolytík, prekonala rôzne zmeny. Novšia súčasná klasifikácia mukoaktívnej medikácie môže slúžiť nielen k lepšiemu porozumeniu aj malých rozdielov účinkov mukoaktívnych liečiv, ale aj pre preskripciu a výber najvhodnejších liekov pre pacientov. Práca sa zaoberá mechanizmom účinku, delením, terminológiou, indikáciami a podávaním mukoaktívnych liečiv a stručnou charakteristikou jednotlivých skupín mukoaktívnych látok.

Kľúčové slová: mukoaktívna medikácia, respiračný hlien, mukociliárna očista, kašeľ.

Mucoactive drugs – mechanism of effect and use in pediatric practice

examination and using of the mucoactive drugs last very long time from the process of evolution of vegetable substances to the modern multifunctional medications. Over the years, a diverse terminology has been used to describe cough influencing drugs or „mucoactive medication“. New recent classification system of mucoactive medication can serve not only to the better understanding of small differences of drugs effects but for prescription of the most appropriate drug for patients as well. This publication deals with of complex problematic of mucoactive drugs. Authors describe mechanism of effects, terminology, indication for prescription and short characterization of mucoactive drugs groups.

Keywords: mucoactive medication, respiratory mucus, mucociliary clearance, cough.

Pediatr. prax, 2009; 1: 44 – 48

Úvod

Skúmanie a používanie mukoaktívnych liečiv trvá veľmi dlhé časové obdobie s vývojom od čisto rastlinných preparátov k modernej multifunkčnej medikácii. Taktiež terminológia tzv. „liekov na kašeľ“ alebo liekov na ovplyvnenie fyzikálno-chemických vlastností hlienu tzv. mukolytík, prekonala rôzne zmeny. Novšia terminológia lepšie prispieva k dobrým vedomostiam aj o malých rozdieloch v pôsobení mukoaktívnej medikácie, ktorá by mala byť pre lekárov dôležitým usmernením pre výber najvhodnejších liekov pre pacienta. Práca sa zaoberá mechanizmom účinku, delením, terminológiou, indikáciami a podávaním mukoaktívnych liečiv a stručnou charakteristikou jednotlivých skupín mukoaktívnych látok.

Mechanizmus účinku, delenie, terminológia

Na problematiku používania mukolytík je možné pozerat' z dvoch prelínajúcich sa aspektov. Prvým je **symptóm kašeľ**, ktorý patrí medzi najčastejšie príznaky, pre ktoré pacient prichádza k praktickému lekárovi a pneumológovi. **Kašeľ je obranný dýchací reflex**, ktorý pomáha odstraňovať z dýchacích ciest nielen vdychnuté cudzie partikuly ale aj hlien a produkty patologických

procesov v dýchacích cestách. Druhým aspektom je **tvorba a odstraňovanie prieduškového hlienu**, ktoré je tiež kľúčovou súčasťou obranného mechanizmu respiračného systému, do ktorého patrí aj činnosť cilií epitelu dýchacích ciest spolu s efektívnym kašľom (1).

Kašeľ môže byť definovaný podľa rôznych aspektov, napr. podľa vzniku a dĺžky trvania na **akútny, subchronický a chronický**, podľa produkcie hlienu na **neproduktívny**, tiež suchý kašeľ a **produktívny**, teda kašeľ s expektoráciou, čiže vlhký (2).

Kašeľ má širokú škálu príčin (1, 3). Pre jeho úspešnú liečbu s konečným odstránením kašľa treba zistiť jeho presnú príčinu s jej racionálnou kauzálnou liečbou. Kašeľ môže byť symptómom menej závažných, ale aj závažných respiračných aj nerespiračných ochorení, ale môže byť spôsobený napr. aj užívaním niektorých liekov u predisponovaných osôb (napr. ACE inhibítory).

Kašeľ s vykašliavaním väzkého hlienu môže byť symptómom, ale zároveň aj príčinou mnohých ochorení dýchacích ciest a pľúc. Neproduktívny, suchý kašeľ môže viesť ku poruche výmeny dýchacích plynov, enormnému vyčerpaniu pacienta, zvýšenému riziku cievnej príhody a možnosti šírenia infekcie na pľúcne tkanivo. Je obávanou komplikáciou väčších

operačných zákrokov po celkovej anestéze. Za patologických podmienok sa môžu **z množiť sekrečne aktívne bunky** v bronchiálnej stróme, môže sa **zvýšiť viskozita hlienu** s následnou hyperkríniou až dyskríniou, so zvýšením adhezivít hlienu a spomalením kmitania riasiniek (1). V dôsledku toho sa hlien hromadí v dýchacích cestách a často sa vyskytujú **komplikácie**, ako napr. bakteriálne sekundárne infekcie, akútna exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc s respiračnou insuficienciou a iné (4).

Okrem primárnej kauzálnej cielenej liečby ochorenia zapríčiňujúcich kašeľ sa používajú aj pomocné **liečivá, ktoré ovplyvňujú len samotný kašeľ**. V literatúre aj v praxi je možné sa stretnúť s rôznou terminológiou a delením týchto liečiv. Medzi zaužívané patrí delenie na dve hlavné skupiny, a to na **antitusiká a expektoranciá**.

Antitusiká

Na utlmenie kašľa sa používajú antitusiká, avšak len za predpokladu, že príčina kašľa je presne diagnostikovaná a kauzálna liečená (5). U detí nemôžu byť liekom prvej voľby, pretože následkom ich použitia môže dôjsť k oneskorenému stanoveniu správnej diagnózy a následnej liečby.

Expektoranciá

Expektoranciá sú heterogénnou skupinou liečiv, ktoré uľahčujú vykašliavanie a odstraňovanie sekrétu z dýchacích ciest. Expektoranciá je možné deliť podľa ich hlavného účinku na **mukolytiká, sekretolytiká a sekretomotoriká**, aj keď medzi podskupinami sú plynulé prechody (5).

Hlavný účinok mukolytik je **zmena fyzikálno-chemických vlastností bronchiálneho hlienu** so znížením jeho viskozity, **sekretolytiká** stimulujú činnosť bronchiálnych žliazok, a tak zvýšenou sekréciou zriedujú hlien, a **sekretomotoriká** urýchľujú transport hlienu a jeho vykašliavanie tak, že zvyšujú aktivitu riasinkového epitelu. Avšak presné zaradenie jednotlivých liečiv do týchto skupín nie je celkom možné, pretože v mechanizme účinku látok sa uplatňuje naraz viac faktorov, a potvrdili sa aj ich nové účinky. Taktiež experimentálne údaje neposkytujú dostatočné informácie o presnom zaradení látok do horeuvedených skupín (1).

Ďalšie delenie liekov na kašeľ používa termíny: **antitusiká a protusiká**. K protusikám sa zaraďujú: **1. mukolytiká, mukoregulanciá a 2. sekretomotoriká, expektoranciá** (6).

Vo vzduchu, ktorý dýchame, sa nachádzajú vo väčšej alebo menšej miere (záleží od znečistenia vonkajšieho prostredia) prachové častice, plyny, baktérie, alergény a ďalšie škodliviny. Tieto sa, okrem iného, naviažu do väzkého gélu hlienu, ktorý po povrchu riedkeho sólu vplyvom ciliárneho epitelu postupuje orálnym smerom. Preto **mukociliárny klírens (MC)** okrem kašľa patrí medzi najdôležitejšie mechanizmy, ktoré zbavujú pľúca rôznych inhalovaných škodlivín. Ako bolo už uvedené, súčasťou niektorých respiračných ochorení je okrem iného abnormálna tvorba hlienu – **hypersekrecia**, ktorá býva spojená s poruchou jeho odstraňovania, jeho retenciou, teda poškodenou mukociliárnou očístou (7). U niektorých chorôb môže prevažovať **abnormálne zloženie hlienového sekrétu** (dyskrínia), ktoré spôsobuje poruchu jeho viskozno-elastických vlastností – napr. cystická fibróza, ale aj iné choroby. Z tohto aspektu použitia mukolytik treba vziať do úvahy liečivá zasahujúce do modifikácie zloženia respiračného sekrétu, k urýchleniu jeho transportu a k zníženiu ním spôsobenej obštrukcie dýchacích ciest. Takéto lieky sa nazývajú **mukoaktívne lieky**. Podľa Kobližka a spol. (2007) k terapeutickému pôsobeniu na patologický hlien dýchacích ciest v súčasnosti používame nasledovné skupiny mukoaktívnych látok (8):

- **expektoranciá**, zvyšujúce množstvo vody (alebo hydratáciu) a celkový objem hlienu,
- **modifikátory iontového transportu**, pomáhajúce taktiež zvyšovať hydratáciu hlienovej vrstvy,
- **mukolytiká**, rozúšťajúce hlienové polyméry,
- **mukokinetiká**, zvyšujúce efektivitu kašľového reflexu,
- **mukoregulačné** lieky, znižujúce objem hlienu.

Mukoaktívne liečivá

Pojem **mukoaktívne liečivo** je možné **použiť** ako všeobecný termín pre všetky lieky, ktoré **zvyšujú odstraňovanie hlienu** a **redukujú hlienovú hypersekreciu** (8).

Látky, ktoré efektívne a priaznivo vplyvajú na hlienový sekrét dýchacích ciest sa hľadali a študovali veľmi dlhý čas od vývoja čisto rastlinných preparátov k modernej multifunkčnej medicíne. Pri štúdiu medicínskej literatúry aj v súčasnosti panuje „terminologický chaos“, ktorý je spôsobený viacerými faktormi. Jedným z nich je prítomnosť množstva preparátov, tiež prelínanie účinkov jednotlivých liečiv, taktiež to, že vedecké pokroky v objasňovaní patofyziológie MC a kašľa neboli vždy a všetkými akceptované, a v neposlednom rade aj pomerne malé množstvo multicentrických kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií zaoberajúcich sa **efektivitou a cost-efektivitou** mukolytik, alebo lepšie mukoaktívnych liečiv v liečbe pacientov s respiračnými chorobami. Preto nové, kvalitné vedomosti aj malých rozdielov v pôsobení mukoaktívnej medicíny by mohli a mali byť pre lekárov dôležitým usmernením pre **výber najvhodnejších liekov pre pacienta**. Tieto sú dôležité aj pre stanovenie dôslednejšie zameraných budúcich klinických štúdií (8, 9).

V praxi treba vziať do úvahy, že **mukociliárna očista (klírens)** závisí mimo iného, nielen **na fyzikálnych vlastnostiach hlienovej dvojvrstvy**, ale aj **interakciách medzi hlienom, ciliami a kinetikou bronchov a bronchiolov**. Napríklad, ak by sa liečbou dosiahla len redukcia viskozity hlienu, ale bez súčasného zníženia príľnavosti – adhézie hlienu ku epitelu dýchacích ciest, mohlo by to spôsobiť zvýšenie hlienovej retencie, zníženie efektivity kašľa a progresiu bronchiálnej obštrukcie (1, 8, 9).

Moderné mukoaktívne lieky majú **dokázané mnohostranné účinky**. Cestou zvýšenia sily a frekvencie ciliárneho pohybu, poklesu adhezivít sekrétu k epitelu, zmenou fyzikálno-chemických vlastností hlienu zvyšujú účinnosť mukociliárneho transportu, pôsobia na

mobilizáciu (mukokinetiká) a redukciu objemu hlienového sekrétu (mukoregulačné lieky) (8, 10, 11, 12). Ďalej tlmia oxidačný stres, snižujú adhérenciu baktérií a ovplyvňujú účinok antibiotík, a tak sa podieľajú tiež na redukcii zápalu dolných dýchacích ciest. U pacientov napr. s akútnymi zápalovými ochoreniami respiračného systému spôsobia zlepšenie klinického stavu ústupom symptómov aj možné obmedzenie použitia antibiotík, ale i ovplyvnenie chronických respiračných zápalov.

Indikácie a podávanie mukoaktívnych látok

Na **indikácie podávania mukoaktívnych látok** v užšom – mukolytik sú **protichodné názory**. Niektorí autori považujú za všeobecné indikácie podania mukolytik v najširšom slova zmysle **akútne zápaly respiračného systému**, ako sú akútna laryngitída, tracheitída, bronchitída, pneumónia, ale aj sínusitída a otitída, **z chronických stavov** sú to bronchiektázie, cystická fibróza.

Väčšina mukolytik bola testovaná už pred viac ako pätnástimi rokmi a ich skutočné účinky nie sú doložené modernými farmakologickými štúdiami. K dispozícii sú však vedecké práce zaoberajúce sa možnosťami klinickej aplikácie **N-acetylcysteínu a erdosteínu** (13, 14, 15, 16). Potvrdil sa priaznivý účinok erdosteínu ako pomocného liečiva v terapii ochorení horných a dolných dýchacích ciest s poruchou tvorby alebo expektorácie hlienu u akútnej bronchitídy, bronchiektázií, bronchiálnej astmy so zvýšenou produkciou hlienu, v predchádzaní komplikácií po pľúcnych chirurgických výkonoch (13, 16). Medzi stále používané mukolytiká patrí tiež **ambroxol, carbocystein, mesna a DNA-áza**. V pediatrickej praxi sa lieky aplikujú perorálne, inhalačne, zriedkavejšie intravenózne.

Stručná charakteristika jednotlivých skupín mukoaktívnych látok (8) Expektoranciá

Expektoranciá sú lieky zvyšujúce hydratáciu a objem hlienového sekrétu v dýchacích cestách. Spolu s adekvátnou hydratáciou sa používajú najmä u pacientov s ťažkou systémovou dehydratáciou. Adekvátna parenterálna hydratácia sa používa na podporu expektorácie len u dehydratovaných pacientov. **Anorganické jódové soli**, používané vyše 100 rokov, boli tradičné ingrediencie kašľových mixtúr. Jodidy sa po rezorpcii z GITu môžu vylučovať do respiračného sekrétu a tu priamo spôsobiť deštrukciu

mucínovej siete hlienu. Účinok **Guaifenesinu** sa vysvetľuje pôsobením na receptory lokalizované v žalúdočnej sliznici a cez stimuláciu vagového nervu s následným zvýšením produkcie hlienu v dýchacích cestách. Ďalšia mukoaktívna látka – inhalovaný hypertonický (3–7%) **roztok NaCl** sa v súčasnosti používa na indukciu spúta pre diagnostické účely. V iných indikáciách je jeho vplyv neurčitý.

Modifikátori iontového transportu – MIT

Niekoľko skupín modifikátorov iontového transportu má vplyv na kvalitu sekréty najmä u chorých s cystickou fibrózou (CF). Patria medzi ne lieky zvyšujúce schopnosť abnormálneho chloridového kanála CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) transportovať Cl ionty – tzv. **CFTR aktivátory**: CPX (8-cyklo-pentyl-1-3-dipropylxanthin), DAX (1,3 – diallyl-8-cyklohexylxanthin), **genistein**, **fenylbutyrát**, ale aj niektoré **antihypertenzíva** (1,4-dihydropyridíny). Ďalšie sú lieky podporujúce Cl iontový transport nezávislý na CFTR – tzv. **non CFTR agonisti: purinergní agonisti**. Inhalovaný amilorid blokuje epiteliálny nátriový kanál (ENaC), a tak znižuje spätné vstrebávanie vody v sekréte bronchov, a zvyšuje tak jeho hydratáciu (8).

Mukolytiká

Mukolytiká znižujú viskozitu sekréty rôznymi spôsobmi zásahov do komplikovanej polymérovej siete sekréty. Klasické mukolytiká prerušujú hlienové glykoproteíny, rozrušujú disulfidické mostíky. Medzi tieto lieky patria: **metylcysteín**, **L-etylcysteín** a **2-merkaptotán sulfonát sodný** – MESNUM. **N-acetyl L-cysteín** (NAC, Solmucol), acetylderivát cysteínu, pôsobí ako prekursor glutathionu, a tak sa uplatňuje aj v oxidoredukčných reakciách (15, 17). Podporuje nešpecifické imunitné mechanizmy, ale k jeho indikácii v novorodeneckom veku treba pristupovať veľmi opatrne. N-acetylcysteín má v porovnaní s karboxymetylcysteínom vyššiu incidenciu provokácií bronchospazmov a tvrdé pastilky sú kontraindikované pri fenylketonúrii vzhľadom na ich obsah aspartámu.

Ďalej sú to tzv. peptidové mukolytiká, medzi ktoré patria: **rekombinantná ľudská DNA-áza I (dornáza alfa)**, **látky deštruujúce F-aktín (gelsolin)** alebo **inhibujúce vytváranie F-aktínu z G-aktínu a urýchľujúce depolymerizáciu F-aktínu** (18). Využívajú sa najmä u chorých s cystickou fibrózou, pretože ich spútom obsahuje veľké množstvo zápalových produktov ako napr. DNA z rozpadnutých ne-

trofilov alebo filamentózne aktín. Spojenie F-aktínových polymérov, DNA a gélovej časti hlienu vytvára rigidnú sieť, ktorá zvyšuje viskozitu hlienu a zhoršuje expektoráciu chorých. Liek rozkladá aj nukleové kyseliny baktérií prítomných v spúte. Rekombinovaná ľudská DNA-áza, preparát Pulmozym, je najúčinnšie inhalačné mukolytikum. Jeho zaradenie do štandardnej liečby cystickej fibrózy znamenalo významné zlepšenie prognózy tohto ochorenia tým, že zlepšuje ošivovacu schopnosť dýchacích ciest.

Mukoregulačné lieky

Mukoregulačné lieky znižovaním tvorby hlienu sú efektívne najmä u chorých s jeho nadprodukciami. **Anticholinergiká** (*atropin, ipratropium, oxitropium, tiotropium*), okrem iného, znižujú sekréciu hlienu bez zmeny jeho viskozity a bez negatívneho vplyvu na transportabilitu spúta (19). Do skupiny mukoregulatorov patria aj: *erdostein, letostein a carbocystein*. Majú najmä protizápalový a mukomodulačný účinok. **Erdostein** je syntetický derivát aminokyseliny methionínu. Aplikuje sa ako inaktívne liečivo – pro-drug, ktoré sa metabolizuje v hepate na 3 aktívne metabolity. Aktívne metabolity s dvomi viazanými sulfhydrylovými skupinami štiepia disulfidické mostíky viažuce glykoproteínové vlákna bronchiálneho sekréty. Takto erdostein znižuje viskozitu a elasticitu a zvyšuje fluiditu hlienu, upravuje mukociliárnu očistu a uľahčuje expektoráciu hlienu z horných i dolných dýchacích ciest (4, 16, 20). Erdostein má tiež duálny „antibiotický“ efekt – spôsobuje inhibíciu adhézie baktérií a zvyšuje koncentráciu niektorých antibiotík v spúte, a tak zvyšuje eradikáciu patogénov. Jeho lokálne antiflogistický efekt signifikantne inhibuje zápal s účasťou neutrofilov a eozinofilov. Pôsobí tiež ako lapač (scavenger) voľných kyslíkových radikálov, bráni ich tvorbe, pôsobí proti inhibícii alfa1-antitrypsínu cigaretovým dymom, a teda má ochranný vplyv na dýchacie cesty. Zvyšuje koncentráciu IgA v sliznici dýchacích ciest a má bezpečný toxikologický profil u detí. Je možné ho podávať deťom s telesnou hmotnosťou väčšou ako 15kg (19).

Mukokinetiká

Jedným z mechanizmov účinku mukokinetik je zníženie adhérence hlienu k respiračnému epitelu, ktorý je pripisovaný inhalovanému exogénnemu surfaktantu. **Ambroxol – aktívny metabolit bromhexínu** s komplexným ovplyvňovaním pľúcneho surfaktantového systému,

bráni kolapsu alveolov a bronchiolov. Ambroxol tiež zvyšuje sekréciu hlienu v respiračnom trakte, stimuluje pohyb cilií, a tak aj mukociliárny transport, zvyšuje aktivitu a množstvo aleveolárných makrofágov a zlepšuje prienik antibiotík do bronchiálneho hlienu. Tieto účinky majú za následok zlepšenie výmeny krvných plynov, zmiernenie dýchavice a zlepšenie klinického stavu pacientov. Jeho antioxidačný účinok („scavenging“ efekt) bol skúmaný v štúdiách hodnotiacich jeho ochranný efekt pred rozvojom pľúcnej fibrózy po bleomycíne alebo paraquate (21). Samotný **Bromhexin hydrochlorid** bol veľmi často užívaným liečivom napriek tomu, že je málo dostupných štúdií, ktoré by spĺňali všetky požiadavky medicíny založenej na dôkazoch. Pre svoje nežiaduce účinky sa u detí používa zriedkavo (nauzea, bolesti brucha, erytém, urtikária, porucha funkcie pečene, obličiek a riasinkového epitelu) a u detí do 2 rokov veku je vhodné ho nepredpisovať.

Druhým mechanizmom účinku mukokinetik je zlepšenie očisty respiračného systému pomocou použitia **bronchodilatancií**, teda zvýšenia prietoku vzduchu dolnými dýchacími cestami. Aj keď pomocou mukoaktívnych liekov sa zvýši transportná kapacita hlienu, nedostatočný prietok vzduchu neumožní dostatočnú očistu dýchacích ciest a účinnejšie využitie kašľa. Naopak hrozí vznik retrográdneho šírenia infikovaného sekréty (22). Niektoré bronchodilatanciá, ako napr. inhalačný **salmeterol**, stimulujú koordinovanú ciliárnu aktivitu a tak majú pozitívny vplyv na MC.

Iné

V pediatrickej klinickej praxi sú používané aj rôzne rastlinné prípravky (Hedelix, Mucoplant), obsahujúce polysacharidy a saponíny. Predpokladá sa, že majú sekretolytické a spazmolytické vlastnosti s protizápalovým účinkom. Mechanizmy účinkov, ktoré sa sledovali v štúdiách na zvieratách aj v klinických pozorovaniach nie sú doteraz objasnené.

Záver

Aj keď moderné mukoaktívne liečivá majú dokázané mnohostranné účinky, zostáva otázka presnejších indikácií ich použitia ako aj dĺžky liečby, najmä v kombinácii s ostatnými liekmi. V praxi je potrebné zvážiť skutočnosť, že okrem kvantity a kvality hlienovej dvojvrstvy je pre efektívnu mukociliárnu očistu potrebná aj optimálna činnosť respiračných cilií, primeraná dilatácia priedušiek a dostatočná sila dychoých svalov pre kašľový obranný reflex (23). Uvedená

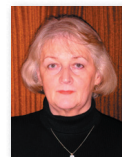
farmakoterapia je určená na modifikáciu zloženia respiračného sekrétu, k urýchleniu jeho transportu a ku zníženiu ním spôsobenej obštrukcie dýchacích ciest, a tak k zefektívneniu liečby niektorých ochorení dýchacích ciest a pľúc. Aj napriek určitým pochybnostiam, štúdie účinku moderných mukoaktívnych látok ukazujú, že sa tieto liečivá môžu pozitívne uplatniť v pediatrickej praxi.

Literatúra

1. Korpáš J, Nosálová G. Farmakoterapia kašľa. Martin: Osve-ta 1991. 336 s.
2. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. Eur Respir J 2005; 25: 235–243.
3. Chovanová V. Diferenciálna diagnostika kašľa, Mukolytiká a expektoranciá. Vía pract 2005; 2 (1): 34–36.
4. Nosálová G, Nosál S, Fraňová S, Mokry J, Šutovská M. Mukolytiká v 21. storočí. Zborník prác z V. klinického dňa laboratórnej medicíny. Apha medical as Ružomberok; 2006: 23–26.
5. Šarišský M. Liečivá respiračného systému 158–168 in Miro-say L, Mojžiš A a kol. Základná farmakológia a farmakoterapia. 1. vydanie, Equilibria Košice; 2006, 535 s.
6. Tomášková M, Skříčková J, Kaplánová J. Současné možnosti léčby kašle. XII. Brněnský den paliativní medicíny. Internet: <http://hospice.cz/hospice1/data/1>.
7. Koblížek V, Dittrich M, Krulichová I, Tomšová M et al. Mucociliary clearance of COPD patients. ERJ 2006;50: 35.
8. Koblížek V, Tomšová M, Lánský M, Salajka F. Mukoaktívni léky (stručný přehled). Stud Pneumol Phthiseol 2007; 1: 18–25.
9. Irwin RS (2006). Introduction to the Diagnosis and Management of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 129; 255–275 + Internet: http://www.chestjournal.org/cgi/content/full/129/1_suppl/255.
10. Irwin RS et al (2006). Diagnosis and Management of Cough Executive Summary ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129: 15–23S.
11. Wanner A, Salathe M, O'fordan TG. Mucociliary clearance in the airways. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1868–1902.
12. King M, Rubin BK. Mucus physiology and pathophysiology: therapeutic aspects. In: Derenne JP, Similowski T, Whitelaw WA. Chronic Obstructive Lung Disease. New York Marcel Dekker; 1996: 391–411.
13. Moretti M, Bottrighi P, Falladi R et al. The effect of long-term treatment with erdostein on chronic obstructive pulmonary disease: The EQALIFE study. Drugs Expl Clin Res 2004; 30: 143–152.
14. Kolek V. Současné názory na používání mukolytik. Farmakoterapie 2006; 2: 101–107.
15. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. Free Rad Biol Mes 1989; 6: 593.
16. Bittenglová R. Erdostein. Antibakteriální mukolytikum. Med Pro Praxi 2006; 1: 43–44. Dostupné na internete: <http://www.medicomint.cz/data/ErdomedClanekBittengelova2.pdf>.
17. Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekherije PNR et al. Effect of N-acetylcystein on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on N-acetylcystein Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1552–1560.
18. Rubin BK. Emerging therapies for cystic fibrosis lung disease. Chest 1999; 115: 1120–1126.
19. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N et al. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. Thorax 1994; 49: 545–548.
20. Prochazková M, Doležal T. Erdosteinum. Remedia 2004; 14: 297–303.
21. Donnini M, Luisetti M, Diomede L et al. Ambroxol reduces parquat toxicity in the rat. In: Wichert P, von Muller B, eds. Basic Research on lung surfactant progress in respiratory research. Basel Karger; 1990: 329–332.
22. Piatti G, Ambrosetti U, Santus P, Allegra L. Effects of salmeterol on cilia and mucus in COPD and pneumonia patients. Pharmacol Research 2005; 51: 165–168.
23. Koblížek V, Dittrich M, Krulichová I, Tomšová M et al. Mukoaktívni clearance – možnosti jejího ovlivnění. Novinky v pneumologii; Hradec Králové 2006: 121–122.

MUDr. Elena Kavcová, PhD.

Klinika TaPCH UKJLF a MFN
Kollárova 2, 036 59 Martin
kavcova@jfmf.uniba.sk

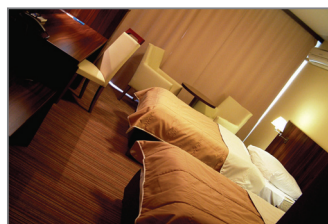


City Hotel Bratislava



Superior rooms Outstanding cuisine

Conferences, events, meetings



City Hotel Bratislava



Seberíniho 9, 821 03 Bratislava
tel.: +421 2 20 606 100, fax: +421 2 20 606 120
bratislava@cityhotels.sk

www.cityhotels.sk/bratislava