

Mukolitici u terapiji hroničnog bronhitisa

UVOD

Respiratorni sistem obuhvata pluća, sprovodne vazdušne puteve, plućnu cirkulaciju i zid grudnog koša. Osnovna funkcija respiratornog sistema je razmena gasova između atmosferskog vazduha i krvi (spoljašnje disanje) kao odvijanje metaboličke aktivnosti ćelija (ćelijsko ili unutrašnje disanje).

Anatomija respiratornog sistema je podeljena u dva velika dela:

- Pluća
- Disajni putevi

Pluća su smeštena u grudnom košu i obavijena plućnom maramicom (pleurom) koja se sastoji iz dve sloja, visceralne koja oblaže oba plućna krila uvlačeći se u interlobarne incizure i parijetalne koja oblaže zid grudnog koša, dijafragmu i medijastinalne organe. Plućna krila nisu simetrična, sastoje se iz režnjeva koji se podeljeni u segmente od kojih svaki ima svoje bronhovaskularne peteljke.

Disajni putevi se dalje mogu podeliti na:

- Gornje disajne puteve: nos sa paranazalnim šupljinama, usna duplja, ždrelo i larinks
- Donje disajne puteve koji počinju trahejom koja se dihotomo račva na dva glavna bronha, a oni se dalje račvaju na lobarne, segmentne, subsegmentne grane sve do terminalnih bronhiola. Terminalne bronhiole se dalje dihotomo dele na respiratorne bronhiole prvog, drugog i trećeg reda koje imaju sve veći broj alveola u zidovima i nastavljaju se alveolarnim duktusima koji se završavaju alveolarnim sakulusima.

Epitel koji oblaže lumen donjih disajnih puteva sastoji se od tri vrste ćelija: (i) cilijarne (ii) peharaste i (iii) bazalne. Svaka *cilijarna ćelija* na svojoj površini ima oko 200 cilija koje na vrhu imaju „klešta“ kojim hvataju čestice prašine i ostale strane materije i usmeravaju ih ka centralnim partijama pluća (1). *Peharaste ćelije* (spadaju u grupu sekretornih ćelija zajedno sa seroznim, Klara ćelijama i pneumocitima tipa II) sekretuju mukus ili bronhijalni sekret koji pomaže u održavanju vlažnosti disajnih puteva i “hvatanju” stranih čestica i mikroorganizama koje se zatim izbacuju iz disajnih puteva procesom zvanim “mukocilijarni klirens”. *Bazalne ćelije* imaju ulogu u reparaciji bronhijalnog epitela.

Unutrašnja površina alveola je većim delo (oko 95%) obložena tankim alveolarnim epitelnim ćelijama (pneumociti tipa I) koji omogućavaju brzu difuziju gasova između vazduha i krvi. Ostalih 5% površine alveola čine pneumociti tipa II koji imaju dve funkcije: (i) reparacija alveolarnih skvamoznih ćelija u slučaju njihovog oštećenja i (ii) sekrecija surfaktanta koji prevenira kolaps alveola nakon izdisaja.

Pri normalnim dnevnim aktivnostima, unutrašnja površina disajnih puteva je izložena dnevnoj količini od oko 10.000 litara vazduha. Ovaj udahnuti vazduh pored kiseonika sa sobom

nosi i razne druge čestice kao što su prašina, toksični gasovi i mikroorganizmi. Da bi se razmena gasova odvijala nesmetano, neophodno je da strane supstance i mikroorganizmi bezbedno uklone iz disajnih puteva, bez razvoja inflamacije. Zbog toga je respiratorni sistem razvio različite mehanizme odbrane u koje spadaju:

- (i) Anatomske barijere: građa gornjih disajnih puteva i bifurkacije (mesta grananja bronha) na kojima se zaustavljaju velike čestice i epiglotis koji štiti larinks od inhalacija materija iz gastrointestinalnog trakta
- (ii) Kašalj: koji ima ulogu odbrane i čišćenja, a receptori su smešteni u farinksu, larinksu i gornjim disajnim putevima
- (iii) Proizvodnja bronhijalnog sekreta i njegov stalni transport iz perifernih disajnih puteva ka orofarinksu (mukocilijarni klirens), on predstavlja najvažniji mehanizam čišćenja (2)
- (iv) Imunološka odbrana: alevolarni makrofagi i neutrofili koji cirkulišu između alevolarnih prostora i vezivnog tkiva kupeći „pobegle“ čestice prašine i ostali debris koji nije uhvaćen mukusom, kao i bakterije i oštećene ćelije krvi. Na kraju svakog dana, oko 100 miliona ovih ćelija biva izbačeno prema gornjim disajnim putevima putem mukocilijarnog klirensa, čime se obezbeđuje čišćenje parenhima pluća.

SASTAV I TRANSPORT BRONHIJALNOG SEKRETA

Bronhijalni sekret ili mukus je heterogeni fluid koji se većinski sastoji iz vode (97%) i makromolekula (3%) - pre svega mucina, zatim nemucinskih proteina (u koje spadaju različiti antimikrobni i imunomodulatorni molekuli), masti, soli i ćelijskog debrisa (3). Mukus se produkuje duž celog bronhijalnog stabla od strane peharastih i submukoznih žljezda kao i Klara ćelija i alevolarnih ćelija tipa II (4). Količina produkovanog mukusa zavisi od gustine mukus-produkujućih ćelija, a obzirom da se u perifernim disajnim putevima nalazi veća količina sekretornih ćelija onda se u njima nalazi i veća količina mukusa. Dnevno do traheje dolazi oko 10-20 ml mukusa (3).

Mukus se u disajnim putevima nalazi u najmanje dva (prema novijim saznanjima verovatno u tri) sloja. Gornji *GEL*, lepljivi *SLOJ* sadrži visoku koncentraciju oligomerizovanih glikoproteina koji mu daju gustinu, imaniskuelastičnost i viskoznost (lako klizi preko drugog tečnog sloja). Ovaj sloj se ponaša se kao gel koji pliva na donjem *SOL SLOJU* koji takođe ima glikoproteine koji nisu jako oligomerizovani pa se ponašaju kao tečnost. Između se verovatno nalazi surfaktat koji omogućava lakše kretanje *GEL* preko *SOL* faze. Sol faza ili pericilijarni sloj se nalazi neposredno iznad epitelnih tj. cilijarnih ćelija čime se omogućava nesmetano kretanje cilija koje se uvek kreću od periferije ka centralnim partijama pluća (nezavisno od položaja tela) (3). Broj cilijarnih ćelija se smanjuje od periferije ka centralnim delovima pluća zbog čega ***centralni delovi imaju manji mukocilijarni kapacitet transporta od perifernih***(5). Najverovatnije se do gornjih disajnih puteva transportuje samo gel faza mukusa, ali je sol faza esencijalna za mukocilijarni transport jer omogućava nesmetano kretanje cilija.

Zbog velike propusne moći respiratornog epitela za vodu, tečni volumen mukusa određen je količinom natrijum – hlorida u lumenu. Zdrav mukus je gel niske viskoznosti i elastičnosti, dok patološki mukus visokog viskoziteta i elastičnosti, a nastaje zbog poremećaja sekrecije soli i vode, povećanom produkcijom mukusa, infiltracijom mukusa inflamatornim ćelijama.

Za mukocilijarni transport je pored pokreta cilija, odgovoran i ekspiratorni protok vazduha (3). Naime, za pokretanje mukusa važni su i disajni volumen (TV tidalov volumen) i forsirana ekspiracija, a obzirom da se mukus transportuje većinom kada je brzina protoka vazduha veća od 1m/s, ***mukocilijarni transport zavisao od protoka vazduha je veći u centralnim nego u perifernim delovima pluća.*** Takođe treba napomenuti, da se tokom forsirane ekspiracije disajni putevi sužavaju zbog povećanja transmuralnog pritiska, zbog čega se povećava brzina kretanja vazduha, a samim tim i transport mukusa.

Konačno, kada mukus dospe do gornjih disajnih puteva, on biva ili progutan i otpremljen u gastrointestinalni trakt gde dolazi do njegove dalje degradacije ili, ukoliko je ekscesivan, putem refleksa kašlja izbačen iz disajnih puteva kao sputum.

Poremećaj transporta mukusa u bolestima disajnih puteva

Transport mukusa je često smanjen u plućnim bolestima kao što su astma, hronični bronhitis, cistična fibroza i primarna diskinezija cilija. Oštećenje mukocilijarnog transporta može nastati zbog poremećaja ravnoteže hidracije uslovljeno hipersekrecijom mucina ili disregulacijom volumena vode. Mukus zbog toga postaje gušći, nakuplja se u većoj količini, dolazi do povećanja njegove viskoznosti i elastičnosti što uslovljava smanjenja pericilijarnog sloja čime se otežava pokretanje cilija i izbacivanje mukusa (6). Zadržavanje mukusa se uglavnom dešava u malim, perifernim disajnim putevima, a njegovo ekscesivno prisustvo može dovesti i do atelektaza malih disajnih puteva što se klinički manifestuje pojavom dispneje. Dugotrajno prisustvo sekreta stvara pogodne uslove za razvoj bakterija, a dugotrajno trajanje lokalizovanih infekcija dovodi do hipertrofije submukoznih žlezda i oštećenja epitela, što još više pogoršava mukocilijarni klirens i predstavlja osnovni patofiziološki mehanizam nastanka teških hroničnih respiratornih bolesti (7). Zbog toga se kao prva i osnovna mera lečenja preporučuje povećanje hidracije organizma koja dovodi do povećanja količine vode u bronhijalnom sekretu, a samim tim i do povećanja frekvence mukocilijarnog klirensa. Osim toga, transport mukusa mogu povećati adrenergični i holinergični lekovi, agonisti adenozičkih receptora i iritirajuće hemikalije.

Produktivan kašalj, koji nastaje kao posledica stimulacije vagusa, je takođe vrlo važan odbrambeni mehanizam koji doprinosi čišćenju disajnih puteva kod ekscesivnog stvaranja mukusa. Kašalj je, pored dispneje drugi važan simptom oštećenja mukocilijarnog klirensa, a količina, izgled i učestalost sputuma mogu varirati zavisno od bolesti i prisustva infekcije. Kašalj može biti vrlo neprijatan i iritantan respiratorni simptom (8), a kod nekih pacijenata može biti toliko jak da dovede i do frakture rebara, povraćanja i zamora respiratorne muskulature. U ovakvim ekstremnim slučajevima potrebno je suprimirati kašalj do izvesne mere, kako ne bi došlo do pogoršanja neželjenih događaja.

Oštećen mukocilijarni transport može biti delimično kompenzovan transportom mukusa ekspiratornim protokom. Ipak, efikasnost forsirane ekspiracije je smanjena kod pacijenata sa opstrukcijom disajnih puteva zbog smanjenja brzine protoka vazduha periferno od mesta opstrukcije, dok kod pacijenata sa dinamskim kolapsom malih disajnih puteva (koji vidimo u emfizemu) dolazi do njihovog potpunog zatvaranja i prestanka protoka. S toga ovaj mehanizam čišćenja može biti efikasan kod primarne cilijarne diskinezije, ali nije naročito efikasan u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (9).

HRONIČNI BRONHITIS

Hronični bronhitis se definiše kao bolest koju karakteriše prisustvo hroničnog kašlja i produkcije sputuma koja traje najmanje 3 meseca u dve uzastopne godine (10).

Hronični bronhitis (HB) je često oboljenje u opštoj populaciji, a prema epidemiološkim studijama prevalenca se kreće u opsegu od 3,4 -22% (zavisno od definicije HB u pojedinim istraživanjima) (11,12). Najveći broj obolelih je u životnoj dobi od 44-65 godina, mada se u 31.2% slučajeva može sresti i kod mlađih osoba. HB je često udružen sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) gde se sreće kod više od 35% obolelih (13).

Kao primarni riziko-faktor za nastanak oboljenja navodi se pušenje, mada se u 22% slučajeva može sresti i kod nepušača što sugeriše postojanje drugih riziko-faktora kao što su ekspozicija tečnim biomasama, prašini i hemijskim isparenjima u kući ili na poslu. U ostale potencijalne riziko-faktore spadaju prisustvo gastroezofagealnog refluksa zbog mogućeg inflamatornog podražaja koji nastaje nakon aspiracije gastričnog sadržaja (14).

Patofiziologija hroničnog bronhitisa

Patofiziološku osnovu hroničnog bronhitisa čini inflamacija koja nastaje zbog oksidativnog stresa (izazvanog duvanskim dimom), prisustva hroničnih virusnih i bakterijskih infekcija ili aktivacije epidermoidnih faktora rasta i mucinskih transkripcionih gena (15). U samoj sluznici dolazi do razvoja mukusne metaplazije odnosno hiperprodukcije mukusa zbog povećanja broja i hipersekrecije peharastih ćelija. Osim toga, u sluznici bronha se nakupljaju i zapaljenske ćelije, u prvom redu limfociti i neutrofili iz kojih se oslobađaju citokini (verovano najznačajniju ulogu imaju IL17 i IL6) (16) i medijatori (neutrofilna elastaza) što sve zajedno dovodi do oštećenja funkcije cilija, otežanog mukocilijarnog transporta, okluzije malih disajnih puteva sekretom, dispneje i respiratornog zamora.

Klinička slika bronhitisa

Klinička slika bronhitisa je nespecifična, a najznačajniji simptom je kašalj koji se takođe javlja u brojnim ozbiljnim bolestima donjih disajnih puteva, tako da dijagnozu postavljamo metodom isključivanja. Neophodno je uzeti detaljnu anamnezu, izvršiti fizikalni pregled. Pored kašlja, prisutni simptomi mogu biti produkcija sputuma (čistog, prebojenog žuto, zeleno pa čak i sa primesama krvi). Groznica i visoka temperatura karakterišu akutnu formu bronhitisa. Dispnea i cijanoza se javljaju kod odraslih kada u osnovi postoji hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) ili drugu oboljenje koje oštećuje plućnu funkciju.

Diferencijalno dijagnostički uvek se moraju razmotriti infekcije gornjih disajnih puteva (sinuzitis, akutni faringitis), astma, HOBP, gastroezofagealni refluks, grip, bronhiektazije, cistična fibroza.

Dijagnostičke procedure koje treba uraditi u slučaju akutnog pogoršanja hroničnog bronhitisa:

- kompletna krvna slika
- nivo prokalcitonina (može biti koristan u razlikovanju bakterijske i nebakterijske upale)
- bakteriološki i citološki pregled sputuma,
- radiogram grudnog koša (kod osoba kod kojih sumnjamo na razvoj upale pluća i kod starijih)
- laringoskopiju
- bronhoskopiju (kod sumnje na upalu pluća)
- spirometriju

Hronična opstruktivna bolest pluća

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) predstavlja jednu od najčešćih hroničnih bolesti adultnog perioda. Godišnje u svetu od ove bolesti oboli oko 340 miliona, a umire oko 3 miliona ljudi, zbog čega je HOBP zauzeo 3. mesto svih uzroka smrti. Prema smernicama za lečenje HOBP (29) bolest se definiše kao: preventabilna i lečiva bolest koju karakterišu perzistentni respiratorni simptomi i ireverzibilna opstrukcija disajnih puteva, nastali zbog abnormalnosti disajnih puteva i/ili alveola. Bolest se obično javlja nakon 40-te godine života, kad osoba koji su duže vreme bili izloženi duvanskom dimu (aktivno i pasivno) ili aerozagadenju (loši uslova rada, grenjanje na čvrsto gorivo, kuvanje i sl.). U ranim stadijumima bolest je često neprepoznata, najčešće jer se kašalj, iskašljavanje i zamaranje doživljavaju kao normalan proces starenja ili predstavlja očekivanu posledicu pušenja cigareta. Ove tegobe se vremenom pogoršavaju te počinju da se javljaju i u miru ili pri obavljanju osnovnih životnih aktivnosti kao što su jutarnja toaleta i oblačenje. Uznapredovala bolest je udružena sa invaliditetom teškog stepena, socijalnom izolacijom i ekonomskom zavisnošću. Pored HOBP često su prisutne i druge bolesti kao što su: povišen krvni pritisak, srčana slabost, šećerna bolest, depresija i slično, što čini dodatnu komplikaciju pri njenom otkrivanju i lečenju.

Dijagnoza se postavlja na osnovu simptoma i plućne funkcije. Premda su promene u plućima nastale pre postavljanja dijagnoze trajne, pravovremena i adekvatna terapija može sprečiti njeno dalje napredovanje i nastanak pogoršanja. Jedna od osnovnih mera lečenja je smanje riziko-faktora. Za pušače, najefikasnija i najznačajnija strategija lečenja je prestanak pušenja. Pored toga, rehabilitacija, redovna primena lekova i adekvatan higijenski dijetetski režim su neophodni za postizanje povoljnih efekata lečenja.

Udruženost hronične opstruktivne bolesti pluća i hroničnog bronhitisa

Ukoliko je HOBP udružena sa HB klinički sliku karakteriše veći broj respiratornih simptoma kao što su dispneja, produktivan kašalj, stezanje u grudima i prisustvo noćnih simptoma (17). Osim toga, kod ovih pacijenata je zabeležena veća učestalost alergijskih nazalnih i okularnih simptoma i kao i nazalna kongestija (10). Kvalitet života meren St. George-ovim respiratornim upitnikom srazmerno lošiji u odnosu na osobe koje nemaju HB (10). Prisustvo HB bez opstrukcije disajnih puteva predstavlja predispoziciju za nastanak HOBP, a rizik za nastanak bolesti je tri puta veći nego kod asimptomatičnih pacijenata (18). Sa druge strane, kod pacijenata koji već imaju dijagnostikovanu HOBP, prisustvo HB je udruženo sa pogoršanjem opstrukcije i progresivnim pogoršanjem plućne funkcije. Stopa egzacerbacija kod ovih pacijenata znatno je viša nego kod pacijenata bez HB. U logitudinalnoj studiji koja je obuhvatila 2,997 pacijenata, učestalost ukupnih egzacerbacija kod pacijenata sa HB je bila 47,6% veća nego kod pacijenata bez HB, što znači da su ovi pacijenti imali 1,38 puta veću šansu da imaju fenotip čestih egzacerbatora (19).

Osim toga, pojedine studije pokazuje da je HB udružen sa povećanim rizikom mortaliteta, neovisno od stepena opstrukcije disajnih puteva. Uzrok nije sasvim jasan, ali se smatra da je najverovatnije odgovorna sistemska inflamacija i udruženost kardiovaskularnih i drugih komorbiditeta (20). Ipak, postoje studije koje nisu dokazale ovu povezanost. Kod pacijenata hospitalizovanih zbog pogoršanja HOBP, povećan rizik mortaliteta je udružen sa razvojem respiratornih infekcija (21).

Lečenje hroničnog bronhitisa

Lečenje podrazumeva primenu različitih farmakoloških i nefarmakoloških metoda koje imaju za cilj (i) redukciju hiperprodukcije mukusa, (ii) kontrolu inflamacije, (iii) poboljšanje eliminacije mukusa povećanjem ciliarnog transporta i smanjenjem njegove viskoznosti i (iv) smanjenje kašlja.

A. Prestanak pušenja predstavlja jednu od osnovnih metoda lečenja jer dovodi do smanjenja kašlja, poboljšanja mukocilijarne funkcije, smanjenja hiperplazije peharastih ćelija i oštećenja disajnih puteva. Kod bivših pušača je zabeležena manja stopa HB u odnosu na aktivne pušače (26 vs. 42%) (20), a smatra se i da prestanak pušenja dovodi do smanjenja progresije HOBP.

B. Fizikalni tretman predstavlja važan deo lečenja HB, a sve mere koje dovode do forsiranog kašlja i povećanja protoka vadauha povećanjem minutne ventilacije mogu da dovedu do lakšeg odvajanja mukusa i lakšeg izbacivanjem sputuma. Važnu ulogu ima i adekvatna hidracija koja dovodi do razmekšavanja mukusa (22). Premda nema jasnih dokaza da fizikalni tretman poboljšava funkciju pluća, on nesumnjivo dovodi do smanjenja simptoma, a adekvatna higijena disajnih puteva ima za rezultat smanjenje respiratornih infekcija i progresije bolesti.

C. Mukoaktivni lekovi predstavljaju grupu lekova koji deluju na viskoznost i elastičnost sekreta omogućavajući bolje “čišćenje” traheobronhijalnog stabla. Premda mnogi lekovi deluju na različite načine, najjednostavnije ih je podeliti prema mehanizmu dejstva na ekspektoranse, mukolitike, mukokinetike i mukoregulatory (23).

A. Ekspektoransi

Ekspektoransi se mogu definisati kao lekovi koji dovode do izbacivanja mukusa iz disajnih puteva, zbog čega zahtevaju kašljanje ili kihanje. Oni pojačavaju bronhijalnu sekreciju tečnosti i na taj način razmekšavaju i rastvaraju sluz (amonijum hlorid, kalijum jodid, ipekakwana, ekstrakti bršljana, jagorčevine, etarska ulja timijana, eukaliptusa, metvice, anisa, borovice itd). Njihova upotreba može biti opravdana kod opstrukcije velikih, srednjih ili malih disajnih puteva, jer se na ovaj način popravljaju areacija alveola i smanjuje proinflammatory efekat hipersekretovanog mukusa (23).

Hipertoni slani rastvor je najčešće korišćen ekspektorans u biohemijским istraživanjima biomarkera koji se ispituju u indukovanom sputum (24). Aerosol hipertongog rastvora poboljšava cilijarni motilitet, proteolizu i mukusnu likvefakciju. Primena ovog rastvora dovodi do poboljšanja plućne funkcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom, ali nema jasnog dokaza da je efikasan u terapiji hroničnog bronhitisa udruženog sa HOBP (24). Zapravo, postoji samo jedna studija kod koje je dokazano popravljavanje dispneje i kapaciteta vežbanja nakon primene hipertongog slanog rastvora kod pacijenata sa HOBP (25).

Lekovi koji sadrže jod su dugo korišćeni kao ekspektoransi, ali se danas izbegavaju zbog njihove potencijalne toksičnosti. Domiodol, jodirano organsko jedinjenje se koristi u lečenju akutnog bronhitisa ili akutne egzacerbacije hroničnog bronhitisa jer dovodi do signifikantnog smanjenja bronhijalne sekrecije i redukcije simptoma (23).

Prirodni ekspektoransi se tradicionalno koriste u lečenju kašlja. U tu svrhu koriste se biljke koje sadrže saponine (bršljan, sladić, jaglac, senega, saponika, saponovac, divizma) i ekspektorantna etarska ulja (anis, komorač, timijan, majčina dušica, eukaliptus, beli bor, klekovina, ariš). Saponini su grupa prirodnih glikozida steroida, spadaju u grupu sekretolitika i dovode do smanjenja površinskog napona bronhijalne sluzi i na taj način olakšava iskašljavanje ređeg bronhijalnog sekreta. Etarska ulja sadrže isparljive ugljovodonične ili fenolne sastojke (timol, eukaliptol, felandren itd) koji deluju sekretolitički, sekretomotorički, antiseptički i spazmolitički. Sekretomukolitik tipa Myrtola ima dobru bioraspoloživost, kako sistemsku tako i na nivou bronhijalnog sekreta, ima pozitivan efekat na mukocilijarni klirens jer stimuliše sekreciju i ekspektoraciju, a takođe su dokazana njegova antiinflammatory i antioksidativna svojstva (27, 28).

B. Mukolitici

Mukolitici menjaju fizičko-hemijska svojstva sluzi uzokujući lizu mukusa i smanjenje viskoznosti (bromheksin, acetilcistein, karbocistein, epiprazinon, dornaza alfa). Iskašljavanjem razmekšanog sekreta smanjuje se i opstrukcija u disajnim putevima pa se ovi lekovi mogu koristiti u lečenju opstruktivnih bolesti pluća udruženih sa prisustvom obilne sluzi (hronični i akutni bronhitis, pneumonija, emfizem, traheobronhitis, hronični astmatski bronhitis, tuberkuloza, bronhiektazije, cistične fibroze itd.) (23).

Ne-peptidni, klasični mukolitici (acetilcistein) svojim sulfhidrilnim grupama kidaju disulfidne veze i smanjuje broj jonskih veza glikopeptida, a deluju i mukoregulacijski čime se smanjuje viskoznost sijalomucina i omogućava njihovo lakše izbacivanje.

Niskomolekularni saharinski mukolitici (karbocistein) ometaju intracelularnu sintezu sluzi, zbog čega se stvara sluz smanjenog viskoziteta. Ovi lekovi deluju i na osmolarnost povlačeći vodu u lumen bronha (23).

Peptidni mukolitici (Dornase Alfa) razgrađuju deoksiribonukleinsku kiselinu ili aktin, a koriste se kod pacijenata sa cističnom fibrozom gde povećana viskoznost purulentnog sputum nastaje kao posledica prisustva velike količine DNA od raspadnutih neutrofila. U terapijske svrhe koristi se dornaza alfa koja je rekombinantna ljudska DNA hidrolaza, genetički identična verzija prirodnog ljudskog enzima koji razgrađuje vančelijsku DNA (23). Za razliku od cistične fibroze, primena Dornaze Alfa kod HOBP nije efikasna, šta više može biti i štetna (26).

Primena mukolitika u lečenju hroničnog bronhitisa i dalje ostaje nedovoljno definisana. Prema smernicama za lečenje HOBP (29) korist od ove terapije u smislu smanjenja broja egzacerbacija i poboljšanja kvaliteta života mogu imati pacijenti koji nisu predhodno lečeni sa inhalacijskim kortikosteroidima. Suprotno ovome, studija koja je ispitivala primenu N-acetylcysteine kod pacijenata sa HOBP (BRONCHUS) (30) u kojoj je uključeno 523 pacijenta sa prosečnim FEV1 od 57% , nije pokazala statistički značajne razlike u stopi egzacerbacija između grupe koja je dobijala mukolitik i one koja nije. Ipak, u naknadnoj analizi je zabeleženo da subpopulacija pacijenata koja je u terapiji pored N-acetylcysteina imala i inhalacijski kortikosteroid (oko 30%) imala signifikantnu redukciju egzacerbacija u poređenju sa grupom koja je primala placebo. Konačno, u studiji koja je ispitivala efekat karbocisteina na akutnu egzacerbaciju HOBP, randomizovano je 709 pacijenata koji su imali najmanje dve egzacerbacije u poslednjih godinu dana (31), zabeleženo je signifikantno smanjenje broja egzacerbacija u grupi koja je primala karbocistein, bez signifikantne interakcije između težine HOBP, pušenja i primene inhalacijskih kortikosteroida. Sistematska i meta analiza četiri studije (32) sa 1,357 pacijenata koja je ispitivala efikasnost karbocisteina, je pokazala da je dugotrajna primena mukolitika bila udružena sa manjom stopom egzacerbacija i manjem brojem pacijenata koji su imali barem jednu egzacerbaciju u proteklih godinu dana kao i sa poboljšanjem kvaliteta života. Sa druge strane, prema studiji Meister-a i saradnika dugotrajna primena prirodnog medicinskog

preparata (tipa Myrtole) kod pacijenata sa HB doprinosi smanjenju incidence i inteziteta akutnih egzacerbacija, smanjenoj upotrebi antibiotika i potrebom za zdravstvenom negom (33). Konačno, u preglednom radu Poole i saradnika, koji je obuhvatio 34 studije sa 9,367 pacijenata, upoređivan je efekat mukolitičke terapije sa placeboom kod pacijenata sa HB ili HOBP. Primena mukolitika je dovela do redukcije egzacerbacija za 21%, pri čemu ovi lekovi nisu bitnije uticali na plućnu funkciju niti su zabeležene neželjene reakcije pri njihovoj primeni. Autori studije navode da se veća korist kod primene ovih lekova može očekivati kod pacijenata koji imaju česte i prolongirane egzacerbacije, kao i kod pacijenata sa teškom i veoma teškom HOBP u zimskim mesecima, u odnosu na sve obolele (34).

C. Mukokinetički lekovi

Mukokinetički lekovi povećavaju kinetiku mukusa i omogućavaju njegovo izbacivanje putem kašlja. U ove lekove se ubrajaju beta adrenoreceptorski agonisti i surfaktant. Beta adrenoreceptorski agonisti povećavaju čišćenje mukusa tako što povećavaju respiratorni protok (zbog njihovog bronhodilatatornog dejstva), udare cilija i volumen vode (pospešuju sekreciju hlorida). Na ovaj način se mukus lakše kreće prema gornjim disajnim putevima i putem kašlja izbacuju u vidu sputuma. Surfaktant smanjuje adherencu mukusa za epitel, čime pomaže njegovoj lakšoj eliminaciji (23).

Kratkodelujući beta 2 adrenergički agonisti (salbutamol) i metilksantini promovišu mukocilijarni klirens jer dovode do proširenja lumena bronha, povećanja aktivnosti cilija i hidracije disajnih puteva, čime se smanjuje viskoznosti mukusa (35). Pored toga, dugodelujući beta 2 adrenergički agonisti (salmeterol, formoterol, indakaterol) redukuju hiperinflaciju pluća i povećavaju vršni ekspiratorni protok (36) koji su esencijalni za efektivan kašalj. Sa druge strane, antiholinergici pored toga što povećavaju dijametar bronha smanjuju i sekreciju peharastih i submukoznih žlezda, ali mogu dovesti do smanjenja tečnosti na površini disajnih puteva što može otežati ekspektoraciju (37).

Mukoregulatori

Mukoregulatori nemaju direktni uticaj na mucin, ali utiču na procese koji dovode do mukusne hipersekrecije, delujući ili antiinflamatorno (kao npr glukokortikoidi, inhibitori fosfodiesteraze 4 ili makrolidni antibiotici) ili inhibišući pojedine fiziološke aspekte koji dovodi do pojačane sekrecije mucina (antiholinergički lekovi koji inhibišu holinergičkom inervacijom indukovanu mukusnu hipersekreciju uz antiholinergičku bronhodilatatornu aktivnost).

Glukokortikosteroidi redukuju inflamaciju i hiperplaziju peharastih ćelija i time produkciju sputuma (38). Zbog toga oni mogu smanjiti učestalost egzacerbacija i popraviti kvalitet života. (39).

Inhibitori fosfodiesteraze 4 su visoko specifični oralni PDE-4 inhibitori koji preveniraju hidrolizu cikličnog adenozin monofosfata u njegov inaktivni metabolit i na taj način smanjuju

inflamaciju i promovišu bronhodilataciju. Ovim mehanizmom prevenira se rizik za nastanak egzacerbacija kod pacijenta sa HB i HOBP (40).

Antibiotici se preporučuju kod akutne egzacerbacija HOBP obzirom da njihova primena poboljšava klinički ishod pogoršanja, skraćuje dužinu pogoršanja i dovodi do redukcije mortaliteta. Dugotrajna primena makrolidnih antibiotika ima imunomodulatornu aktivnost, te se njihova primena preporučuje kod hroničnog bronhitisa udruženog sa čestim egzacerbacijama HOBP (29). Ovi lekovi inhibiraju proinflamatorne citokine, smanjuju influks neutrofila i povećavaju apoptozu eozinofila. Osim toga, oni povećavaju mukocilijarni transport i redukuju sekreciju peharastih ćelija, a smanjenjem inflamacije dovode i do samnjenja bronhoopstrukcije. (41).

ZAKLJUČAK

Hronični bronhitis je često oboljenje u opštoj populaciji, čest je kod pušača i pacijenata sa HOBP kod kojih dovodi do bržeg propadanja plućne funkcije, veće učestalosti simptoma, češćih egzacerbacija i povećanog rizika mortaliteta zbog učestalih respiratornih infekcija. Samo oboljenje nastaje kao posledica disfunkcije mukocilijarnog klirensa zbog čega se u terapiji sprovode mere koje doprinose njegovom poboljšanju. Primena mukolitika u terapiji HB i dalje je kontraverzna, iako postoji sve više dokaza o njenom pozitivnom uticaju na pogoršanja, simptome i plućnu funkciju, a samim tim i preživljavanje. Primena biljnih lekova i dalje nije dovoljno ispitana, a do sada dostupne studije pokazuju ohrabrujuće rezultate u pogledu njihove efikasnosti i bezbednosti.