

Gyógyszertan

4. A LÉGZŐRENDSZERT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK

Szerzők:

Brassai Attila

Dóczi K. Zoltán

Bán Erika-Gyöngyi

2012

A LÉGZŐRENDSZERT BEFOLYÁSOLÓ GYÓGYSZEREK	
Az asthma bronchiale gyógyszerei	2
Bevezető fogalmak.....	2
Az asthma kezelésére alkalmas gyógyszerek csoportosítása	4
Bronchustágítók	5
Gyulladáscsökkentő és antiallergiás szerek.....	11
További lehetőségek az asthma gyógyszeres kezelésére	16
Oxigén	16
Köhögéscsillapítók.....	19
Centrális támadáspontú szerek.....	19
Perifériás támadáspontú szerek.....	21
Köptető szerek (expektoránsok)	22
Szekréción-fokozó szerek (secretolyticumok)	22
Nyákkoldók (mucolytikumok)	25
Szekretomotorikumok	26
Surfactant anyagok	27

Az asthma bronchiale gyógyszerei

Bevezető fogalmak

A mai felfogás szerint az **asthma bronchiale** allergiás-gyulladásos betegség, melynek során a légutak hiperreaktívakká válnak és bronchusspasmussal válaszolnak bizonyos (allergén, hideg, terhelés stb.) stimulusokra. A légutak szűkülésében a simaizmok összehúzódása, a hörgők fokozott viszkózus váladékképzése és a nyálkahártya ödémás megvastagodása egyaránt szerepet játszik. Jellemző elváltozás az eozinofília, de a makrofágok, limfociták és gyulladásos mediátorok felszaporodása is kimutatható.

A betegség *klinikai jellemzője* a (leggyakrabban rohamokban jelentkező) sípoló nehézlégzés (az elején csak a kilégzés, súlyosabb esetekben a belégzés is nehezített),

a mellkasi feszítettség érzése és az improduktív köhögés. A roham általában nem tart hosszú ideig, de a gyorsan egymás után ismétlődő rohamok, az ún. status asthmaticus életveszélyes állapotot jelent.

Az asthma *patogenezisében* kulcsszerepet játszik a hízósejtjeihez tapadó IgE-antitest. Az antigén (leggyakrabban pollen, állati szőrök vagy por) hatására T- és B-lymphocyták közvetítésével a tüdőben található hízósejtek felszínéhez ezen allergénre specifikus IgE-antitestek kapcsolódnak, majd egyesülve a másodszor is bekerülő antigénnel aktiválják a hízósejteket.

Az azonnali reakció során a hízósejtek degranulációja következik be. Először a granulomokban található mediátorok (hisztamin, többféle proteáz, heparin stb. szabadulnak fel, majd néhány perc elteltével a hízósejtek membránja által termelt mediátorok: prosztaglandinok, leukotriének, trombocitaaktiváló-faktor (platelet-activating factor, PAF). Órák múlva, a késői reakció során, főleg a limfocitákban és masztocitákban beindult fehérjeszintézis eredményeképpen citokinek: tumornekrózis-faktor (TNF α), interleukinek (IL3, IL4, IL5, IL6) és granulocyta-macrophagstimuláló faktor kerül ki. A lejátszódó kóros folyamatok:

1. Azonnali bronchusösszehúzóds (hisztamin, prosztaglandinok, proteázok, leukotriének, PAF).
2. Fokozott érpermeabilitás (hisztamin, prosztaglandinok, proteázok, PAF).
3. Hörgők váladéktermelésének növekedése (hisztamin, prosztaglandinok, PAF).

Későbbi folyamatok:

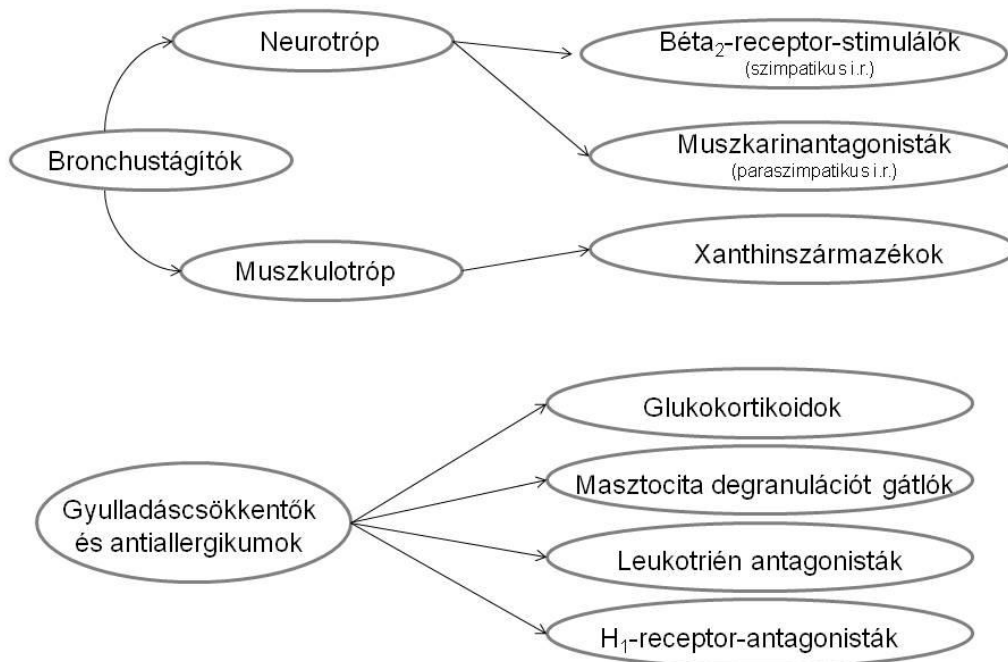
4. Limfociták és neutrofilek (gyulladásban szerepet játszó) számszerű és aktivitásbeli növekedése (interleukinek, GMCSF, TNF α).
5. Krónikus bronchusösszehúzóds és légúti ödéma
6. Légutak hiperreaktivitása nem specifikus ingerekre (hideg, erős szag stb.)

A bronchuskonstrikció kialakulásában jelentős szerepe van *kolinerg* (n. vagus) aktivitás növekedésének, valamint az ezzel szoros funkcionális kapcsolatban levő, az ephithelsejtek között található szenzoros "*irritáns*" *receptorok* fokozott aktivitásának is. Ez utóbbi mechanizmusok feltehetően döntő szerepet játszanak a *nem allergiás (intrinsic)* asthmában.

Újabb kutatások szerint bizonyos neuropeptidek is (pl. P anyag, calcitonin, gen related factor, VIP) szintén szerepet játszhatnak ezen kórkép patogenezisében.

Az asthma kezelésére alkalmas gyógyszerek csoportosítása

A *fiziopatológiai* kezelés szereit a **gyulladáscsökkentők és antiallergikumok**, míg a *tüneti* kezelésé a **bronchustágítók**. Bár általában a farmakoterápiában az *oki* kezelés elsőbbséget élvez, az *asthma* esetében – lévén a bronchusszűkület *domináns klinikai tünet* (a „baj okozója”) – e két csoport megközelítőleg *azonos fontossággal* bír. (1.1 ábra)



1.1 ábra: Bronchustágítók

A gyógyszerek többsége *inhalációval* is bejuttatható, ami lehetőséget biztosít a *szisztémás mellékhatások többségének – legalább részleges – elkerülésére*. Figyelmebe kell viszont venni azt a tényt, hogy az aeroszolos készítmények hatóanyagából *nem több mint 8–10% jut a légutakba*, a többi a gyomorba kerül, és onnan felszívódva létrehozhatja a fent említett szisztémás mellékhatásokat, főleg, ha gyakran és nagy adagban alkalmazzuk őket. Ezért azon aeroszolos készítmények a legelőnyösebbek, melyek a gyomor-bél rendszerből rosszul szívódnak fel, vagy pedig a máj “first-pass effect”-je által inaktiválódnak. Az igazi aeroszokok (cseppek) mellett vannak *por formájában levő inhalációs készítmények*, melyeket ún. turbohaler segítségével juttatunk a légutakba.

A kezelés alapvetően a *rohamok megelőzését* szolgálja, de a szerek jelentős része a rohamok idején is eredményesen alkalmazható.

Bronchustágítók

Béta₂-receptor-agonisták

Részletesebben lásd még a vegetatív idegrendszer fejezetében. Asthmaellenes hatásuk mechanizmusa: A hörgő simaizomzat béta₂-receptorainak izgatására emelkedik az intracelluláris cAMP-szint és csökken a bronchuskonstriktió. A hízósejteken található béta₂-receptorok ingerlésével pedig csökkenthető a bronchusösszehúzó anyagok felszabadulása is. Ugyanakkor ezen receptorok közvetítésével fokozni lehet a csillószőrök mozgását is.

A szelektív béta₂-receptor agonisták a kezelés *első vonalbeli* gyógyszerei. Jellemző kémiai tulajdonságuk, hogy az aminocsoporton nagyobb szubsztituens található, mint általában a szimpatomimetikumoknál. Hatástartamuk alapján közepesen tartós és tartós hatásúakat különböztetünk meg:

A *közepes hatástartamúak* esetében az effektus aránylag gyorsan kifejlődik, a maximumot kb. fél óra múlva éri el és 3-6 órán át tart. Képviseleik: **salbutamol**

(Ventolin), **fenoterol** (Berotec), **terbutalin** (Bricanyl) adagolószelepes palackokban forgalmazott, inhalációval a légutakba juttatható aeroszolok. A salbutamol inhalációs por formájában is alkalmazható és per os is adható (4 mg.-os tablettákban). A terbutalin pedig per os és injekcióban is alkalmazható. Leggyakrabban használt a salbutamol, legritkábban az **orciprenalin (metaproterenol**, Astmopent, Alupent aeroszol), mert ennek csak részleges szelektivitása van béta₂-receptorokra, a béta₁-receptorok ingerlése pedig nagyszámú mellékhatást válthat ki. Ezen mellékhatások (szapora szívverés, angina pectoris, aritmiák, tremor, fejfájás) nagyobb fokú túladagolás esetén a többi szernél is megjelenhet, ezért napi több mint négyszeri belégzésük nem javallt.

A beviteli utak közül az inhalációs a leggyakoribb, méghozzá a *“szükség szerinti”* módszer (a rohamban elsőként alkalmazandó szerek), mert a nem kívánt hatások ilyenkor a legritkébbak. Súlyosabb esetekben (vagy ha a beteg hajlamos túladagolni magát a *“szükség szerinti”* módszerrel) a rendszeres alkalmazás válik előnyösebbé.

Per os vagy injektábilis (lehetőleg s.c.) adagolás gyerekeknél gyakoribb, illetve olyan súlyos esetekben, mikor az inhaláció irritálná a légutakat és tovább fokozná a bronchusspasmust.

A *rövid hatásidejű* szerek közül csak a **pirbuterol** (Maxair-aeroszol) használatos rohamkezelésre.

A *tartós hatású* készítmények lipidoldékonyságuk miatt hajlamosak felhamozódni e receptorok környékén a sejtmembránban és így hosszabb ideig képesek a hatásukat kifejteni. Ilyenek a **formoterol** (Oxis, Atimos) és a **salmeterol** (Serevent, Salmeter) aeroszol és belélegezhető por formájában levő levő inhalációs szerek. Mindkettőt krónikus kezelésre használják (rohammegelőzésre, és nem rohamkezelésre), napi kétszeri bevittel (hatástartamuk kb. 12 óra, az előbbi hatása hamarabb áll be, mint az utóbbié). Mindkettőnek van kortizonszármazékkal kombinált formája is (formoterol+budesonid=Symbocort, salmeterol+fluticasone=Seretide).

A hosszú – 12 órás – hatásidejű szerek közt, rohammegelőzésre, *p. o. készítmények* is vannak. Ilyen a **clenbuterol** és a **bambuterol** (Bambec). Ez utóbbi prodrug, a szervezetben terbutalinná alakul át. A salbutamolnak is van egy elnyújtott felszívódású p.o. készítménye, a Volmax. Az orális készítmények hátránya a nagyobb számú mellékhatás és a tolerancia kialakulásának veszélye.

A mellékhatások leggyakrabban a csak részlegesen béta₂ szelektív orciprenalinnál jelentkeznek, de nagyobb fokú túladagolás esetén a többi szer alkalmazásakor is megjelenhetnek. A béta₁-receptorok stimulálása okozza a szapora szívverést, a fejfájást, az angina pectorist, az aritmiákat, és a vérnyomásemelkedést (így ellenjavallatot jelent a coronaria-betegség, a tahiaritmiák vagy a magas vérnyomás). A béta₂-receptorok izgatásának betudható mellékhatások általában nem gyakoriak, (és ha megjelennek is, enyhék) de a szisztémás beviteli út vagy a gyakori alkalmazás ezt növelheti.

Ilyen mellékhatás a harántcsíkolt izom béta₂-receptorainak közvetítésével létrejövő tremor, a tónusos izomgörcs, a hypokalémia vagy az artériás oxigénnyomás (PO₂) csökkenése. Ez utóbbi súlyos esetben oxigén belélegeztetését teheti szükségessé.

E szerek alkalmazása ellenjavallt a szülés körül is, mivel a béta₂-receptorok a méhben *tokolitikus hatást* fejtenek ki. Ugyanakkor e hatás jelenti e gyógyszercsoport másik fő klinikai indikációját, a *fenyegető koraszülésben* vagy *fenyegető vetélésben* történő alkalmazásukat.

A nem szelektív agonista **adrenalin**t és a kevésbé szelektív **isoprenalin**t az asthma bronchiale kezelésére ma már nem alkalmazzák, mivel a béta₁-receptorok izgatásával a szívre kifejtett mellékhatásaik nagyon kifejezettek. A status asmaticus esetén i.v. adva viszont életmentők lehetnek. A hosszabb hatásidejű **efedrin**t krónikus kezelésre már 1924 óta használták, de ma már idejétmúltnak tekinthető. Csak adjuvánsként alkalmazzák a légutakra ható más szerek mellett.

Muszkarinantagonisták

Az **atropin**t régen gyakran használták az asthmás betegek bronchusgörcsének oldására, de a nagyszámú szisztémás mellékhatás (lásd vegetatív idegrendszer) miatt ma már nem alkalmazzák.

Szemiszintétikus származéka, a kvaterner **ipratropium bromid** (Atrovent, Ipravent) viszont ma is gyakran használt szer e betegség kezelésében. Gátolja a n. vagus

idegvégződéseiből felszabaduló acetilkolin bronchusösszehúzó és mucusszekréción fokozó hatását. Gyenge lipidoldékonysága miatt felszívódása igen rossz, ezért lehetséges, hogy inhalációval aránylag nagy dózist juttassunk be a légutakba anélkül, hogy szisztémás mellékhatások jelentkeznenek.

Bronchustágító hatása lassabban alakul ki és gyengébb, mint a legtöbb béta₂-receptor izgatóé és 4-6 órát tart. Főleg az olyan rohamokban hatékony, melyek kiváltásában a paraszimpatikus aktivitás fokozódása fontos szerepet játszik (intrinsic asthma). Terápiás adagban (roham esetén 20-60 mikrog – 1-3 inhaláció – aeroszol formájában) mellékhatása alig van. Fenoterollal kombinált készítménye a Berodual spray. Krónikus obstruktív tüdőbetegségben gyakrabban használják, mivel ebben a kórképben hatékonyabb a béta₂-receptor agonistáknál.

A **tiotropium** hasonló szer, melynek nagy előnye a tartós, 24 órás hatása.

Xantinszármazékok

A theophyllin sokáig egyike volt a leggyakrabban alkalmazott asthmaellenes szereknek, de használata aránylag kisebb terápiás szélessége mára részlegesen visszaszorult.

A **theophyllin** (1,3-dimetilxantin), a **koffein** (1,3,7-trimetilxantin) és a **theobromin** (3,7-dimetilxantin) több növényfélésegekben előforduló alkaloidák. A legismertebbek közül a kávécsesze (Coffea arabica) magjában és a tea (Thea sinensis) levelében koffein és kevés theophyllin, a kóladióban (Cola acuminata) koffein, a kakaó (Theobroma cacao) magjában theobromin és koffein található.

Mivel a bázisok vízben rosszul oldódnak, a koffeinnek gyakran a sóit (coffeinum citricum, coffeinum natrium benzoicum) használjuk, melyek kb. 50% koffeint tartalmaznak. Elsősorban pszihostimuláns gyógyszerek. A theophyllin etiléndiaminnal képzett komplexe, az **aminophyllin** (Miofilin, Eufilin, Diaphyilin), vízben jól oldódik és 86% theophyllint tartalmaz. Asthmás rohamok megelőzésére használják per orálisan, míg iv. úton a rohamok kezelésére. A **diprophyllin** szintén theophyllintartalmú származék, az aminophyllinnél kevesebb mellékhatással és jobb vízdékonysággal bír.

Egy újabb, még klinikai kipróbálás alatt álló propilxantin származék az **enprophyllin**, amely erősebb bronchodilatátor hatással rendelkezik.

A metilxantinok *hatásmechanizmusa* többtámadáspontú:

- a foszfodiészterázok gátlásával emelik az intracelluláris cAMP-szintet (klinikai kipróbálás alatt van egy szelektív foszfodiészteráz-4 gátló, a **cilomilast**);
- antagonisták az adenosinreceptorokon (A₁, A_{2a});
- direkt vagy indirekt hatásuk van az intracelluláris Ca²⁺-koncentrációra, ill. az intracelluláris Ca²⁺ funkciójára.

Szervi hatásai a központi idegrendszer, a szív- és érrendszer, a hörgők, az emésztőcsatorna, a vese és a vázizomzat szintjén nyilvánulnak meg.

A *bronchusdilatáció* a theophyllin *legjelentősebb terápiás hatása*. Ebben a fentebb leírt mechanizmusok mellett az is szerepet játszik, hogy potenciálják a glukokortikoidok gyulladáscsökkentő hatását és képes gátolni a tüdőben az antigén által kiváltott kései reakciókat (kisebb koncentrációban is). A hörgőtágítás alapját képező mechanizmus részleteit azonban még nem ismerjük kellően.

A hörgőtágítás mértékét tekintve a természetes xantinszármazékok hatékonysági sorrendje: theophyllin >> koffein >> theobromin.

A *központi idegrendszert* a koffein és a theophyllin *izgatja*, serkentik a pszichés és motoros funkciókat, valamint egyes vegetatív működések központjait is.

A koffein már kis adagban is *fokozza a szellemi tevékenységet*: gyorsítja a gondolattársítást, javítja az ítéletalkotást és a megfigyelőképességet, csökkenti az álmoságot és a fáradtságérzést. Hatására csökken a reakcióidő, viszont a finom izomkoordinációt ronthatja. Ugyanakkor a koffein dependenciát is kialakíthat.

Mindkét szer nagyobb adagban szorongást, izgatottságot, alvászavart, tremort okoz, és a *görcskészséget* is fokozzák (főleg a theophyllin). Különösen érzékenyek e szerekre a pánikbetegségben szenvedők, akiknél már kis adagok is kiválthatják a roham tüneteit.

Izgatják a *vagus-*, a *vazomotor-* és a *légzőközpontot*. Nagyobb adagok *hányingert* és *hányást* előidéző hatásában központi idegrendszeri mechanizmusok is jelentősek.

A *kardiovaszkuláris rendszerre* a metilxantinok mind direkt úton, mind centrálisan hatnak. A szíven *pozitív inotróp* és *chronotróp* hatást fejtenek ki, amihez az is

hozzájárul, hogy a preszinaptikus adenosinreceptorokon az adenosin gátló hatásának felfüggesztésével fokozzák a noradrenalin felszabadulását. Közvetlenül a simaizomra kifejtett hatásukkal a perifériás *ereket tágítják*, az agyi ereket viszont szűkítik. A metilxantinoknak a szívre és az erekre kifejtett ezen hatásait nagymértékben módosíthatja a vagus- és a vazomotorközpont befolyásolása, emellett hatásukat az erekben a szimpatikus idegvégződésekből felszabadított noradrenalin is befolyásolja. Nagy dózisban a koffein és a theophyllin tachikardiát és aritmiákat okozhat, és a koffein növelik az alacsony vérnyomást. Ugyanakkor csökkentik a vér viszkozitását és javítják a vérátáramlást (ezért a **pentoxifyllint** perifériás keringési zavarokban gyakran alkalmazzák (lásd érbetegségek kezelése).

A *vázizomzaton* a koffein fokozza a harántcsíkolt izomrostok munkavégző képességét, valamint (a theophyllinhez hasonlóan) krónikus obstrukciós tüdőbetegségben szenvedőkön késlelteti a rekeszizom kimerülését.

A *vesében* a metilxantinok enyhe diuretikumok, mivel kis mértékben növelik a glomerulusfiltrációt és csökkentik a nátrium tubuláris reabszorpcióját (de ez a hatás olyan csekély, hogy klinikailag – mint diuretikumok – nemigen használhatóak).

A *gasztrointesztinális rendszer területén* a metilxantinok fokozzák a sósav és az emésztőnedvek termelését. A feketekávé esetén e hatásban a benne található más anyagok is szerepet játszanak. A koffein a bélperisztaltikát is serkenti.

Farmakokinetika A metilxantinok orálisan és parenterálisan adagolva is jól felszívódnak. A nem retard tablettákból (a gyors felszívódás miatt) a theophyllin plazmaszintje átmenetileg meghaladhatja a terápiás szintet és mellékhatásokat okozhat. A retard készítményekből (Teotard, Teofilin SR, Retafyllin) a felszívódás egyenletesebb, így a mellékhatások ritkábbak. Asthma bronchiale helyes kezelésekor a theophyllin *plazmakoncentrációja 5-18 mg/l között* kell legyen, 20 mg/l plazmakoncentrációban már nem ritkák a *mellékhatások* (fejfájás, hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi panaszok, szorongás). 40 mg/l feletti plazmakoncentrációban életet veszélyeztető görcsök és aritmiák léphetnek fel. A koffein toxicitása kisebb, halálos adagja jóval magasabb: 5-10 g.

A metilxantinok a májban *metabolizálódnak*, változatlan formában csak igen kis részük ürül. Terápiás dózisokban az elimináció elsőrendű kinetikájú, de nagyobb adagoknál

átmegy nulladrendű kinetikába, amelynek következtében a toxicitás veszélyessé válhat. A máj betegségei is fokozzák a theophyllin toxicitását.

Gyógyszeres interakciók: a cimetidin, az erythromycin, az orális fogamzásgátlók, a Ca-csatorna-blokkolók, a ciprofloxacin és a fluconazol növelik, az enziminduktorok csökkentik a theophyllin plazmakoncentrációját.

Ma a theophyllint elsősorban orális retard készítmények formájában alkalmazzuk *éjjeli nehézlégzéses rohamok megelőzésére*. Felnőtteknél a szokásos p. o. napi adag kétszer 150-300 mg, a maximális napi adag 800 mg. Az iv. aminophyllin telítő adagja (súlyos rohamban adjuk) 6 mg/ttkg, amit lassan (20-40 perc alatt) kell bevinni (gyors beadása hirtelen halált okozhat!).

A theophyllint használják *krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésére* is, valamint, néhány hétig nagyobb adagban alkalmazva, a *koraszülöttek apnoe-jában* (csökkentik az agyi károsodást okozó, 15 másodpercet meghaladó apnoes periódusok hosszát és gyakoriságát).

Gyulladáscsökkentő és antiallergiás szerek

Glukokortikoidok

A glukokortikoidok csökkentik az asthma patogenezisében szereplő gyulladós és allergiás folyamatok többségét. *Alapvető hatásuk: gátolják a foszfolipáz A₂ enzimet, és így az arachidonsavsintézist* (részletesen lásd a mellékvesekéreg-hormonok fejezetben). Ennek következtében csökken a prosztaglandinok, a leukotriének és a PAF képződése. Gátolják az interleukinek szintézisét is, ezáltal csökkentik a gyulladásban szerepet játszó sejtek proliferációját, differenciálódását, migrációját és aktivitását. Így csökken a légutak hiperreaktivitása és a mucus képződése, ugyanakkor fokozódik a béta₂-receptor-izgatók iránti érzékenység és ezen receptorok száma is nő. Hatásuk kifejlődése időigényes, mert elsősorban a génexpressziót szabályozzák, de így is a béta₂-receptor-izgatók mellett az asthma *legfontosabb gyógyszerei*.

Inhalációs szerek. Mivelhogy a glukokortikoidok alkalmazásának legfőbb veszélyét a szisztémás mellékhatások jelentik (lásd még mellékvesekéreg-hormonok), ezért elkerülésükre nagy előrelépést jelentett az *inhalációval* is adható készítmények megjelenése. Legyakrabban aeroszol formájában alkalmazott szerek a **beclomethason** (Becotide, Beclocort), **flunisolid** (Bronilide) **triamcinolon acetonid** (Azmacort), **budesonid** (Pulmicort) , **fluticason** (Flixotide). Ez utóbbi kettő, valamint a legújabb szer, a **mometazon** (Asmanex) por formájában (is) inhalálható. Ha az inhalációs készítményeket kis dózisban (napi 0,4 mg) adják, akkor csupán lokális mellékhatásokkal (oropharyngealis candidiasis, dysphonia) lehet számolni. Az előbbi elkerülhető, ha az inhaláció után a szájat és a torkot vízzel jól átöblítik. Ha tartósan nagyobb dózist inhaláltatunk, megnő a nőknél a csonttrikulás veszélye, gyerekeknél pedig a növekedés csökkenését feltételezik. Az inhalációs glukokortikoidokat az asthma minden súlyossági fokában alkalmazzák, de roham idején csak béta₂-receptor-izgatókkal társítva, mert alapvetően a *rohamprofilaxis szereit*.

Orálisan alkalmazott szerek. Az orális úton történő glukokortikoidkezelés mindig a rohamok *megelőzését* szolgálja. Csak a más szerekre nem reagáló *súlyosabb formákban* adjuk ezeket a szereket a még hatékony legkisebb dózisban. Exacerbáció esetén napi 30-60 mg **metilprednisolonnal** vagy **prednisonnal** szokás kezdeni a kezelést és a dózist fokozatosan csökkentve a 10-12. napon lehet befejezni. E lökésterápia általában nem okoz jelentős szisztémás mellékhatásokat. A krónikus adagolás során a szisztémás mellékhatásokkal számolni kell, de a mellékvesekéreg-szuppresszió csökkenthető, ha másodnaponta kisebb és nagyobb dózist felváltva alkalmazunk.

Intravénásan adott szerek. Igen súlyos asthmás roham esetén szükség lehet 30-130 mg **metilprednisolon** 6 óránként történő i.v. bevitelére. Status asthmaticus esetén 150-200 mg **hidrokortizon hemiszukcinát** életmentő lehet.

Masztocita degranulációt gátló szerek

A **dinatrium cromoglycat** vagy **cromolyn** inhalációs por (Intal) vagy aeroszol (Taleum) formájában alkalmazott stabil, vízben rosszul oldódó, erősen poláros vegyület, amely asthmában csak profilaktikusan adható. Hozzá hasonló újabb származék a **nedocromil**.

Hatásosak az antigénnel, terheléssel és az irritáló anyagokkal kiváltott formákban is, azonban nem mindegyik betegnél. Csak 3-4 hetes kezelés után lehet megállapítani, hogy megelőzik-e a rohamokat vagy nem. Ha hatnak, akkor *3-4 hónapos kezelés után csökken a bronchusok hiperreaktivitása. Stabilizálják a bronchoalveoláris hízósejteket, csökkentik a hisztamin és egyéb bronchospasztikus anyagok felszabadulását, valamint gátolják a leukotriének képződését. Stabilizálják az eosinophil sejteket is, ezáltal csökkentik a kései reakciókat. Mindezt valószínűleg úgy érik el, hogy megváltoztatják a sejtmembránok késleltetett klorid-csatornáinak működését és ezzel meggátolják a sejtek aktiválását. Újabban azt is kimutatták, hogy meggátolják az asthmások véréből nyert leukocitákon az allergén indukálta membránreceptorok expressziójának növekedését és csökkentik az "irritáns" receptorok izgatásával kiváltott reflexeket.*

A belélegzett mennyiség 8%-a kerül a tüdőbe, a gastrointestinális traktusból (polárosak lévén) csak kismértékben szívódnak fel. A mellékhatások nem gyakoriak, de lokális irritáció előfordulhat.

Terápiás céllal elsősorban enyhe és közepes súlyos asthmában a rohamok megelőzésére alkalmazhatók, naponta 2-4 inhalációban. Röviddel a fizikai terhelés előtt adva kivédhetik, ill. csökkenthetik az asthmás tüneteket. Gyerekekben hatásosabbak, mint felnőttekben. Gyakran adják preasthmás állapotok, pl. szénanátha vagy allergiás rhinitis, conjunctivitis kezelésére vagy megelőzésére.

A **nedocromil** (Tilade aeroszol) *hatékonyabb a cromolynnál*. Hatása erősebb és tartósabb, köhögéscsillapítóként is alkalmazható, de 12 évnél fiatalabbaknál nem ajánlott.

Az előző szerekhez hasonló hatású a **ketotifen** (Zaditen, Ketof) is. Per orális adás esetén jól felszívódik. Megakadályozza a hízósejtekből a mediátorok felszabadulását, ugyanakkor erős antiszerotoninerg és gyenge H₁- receptor-antagonista hatással is

rendelkezik. Adagja 2x1 mg naponta. Enyhe asthmában, főleg gyerekekben és allergiás rhinitisben a tüneteket enyhítheti. Kellemetlen mellékhatása, hogy álmoságot és sokáig adva testsúlynövekedést okoz.

Leukotriének hatását gátló szerek

Az arachidonsav-származék leukotriének fontos szerepet játszanak az allergiás-gyulladásos folyamatokban, így az asthmában is. Ezerszer erősebb bronchusösszehúzó, mint a hisztamin. Hatásukat csökkenteni lehet *receptor-antagonistákkal és a szintézisük is gátolható.*

A **zafirlukast**, a **pranlukast** és a **montelukast** (Singulair) antagonisták az LTD₄ receptoron. Csökkentik e receptor által kiváltott bronchusgörcsöt, a bronchusok hiperreaktivitását, a nyáködémát és a mucus hiperszekrécióját. 10 mg-os adagban orálisan is hatékonyak a rohamok megelőzésére, de nem mindegyik betegnél (ezt csak használat közben lehet megállapítani). Különösen jó a hatásuk az aszpirin által kiváltott asthmában. Mellékhatásaik száma csekélynek tűnik.

A **zileuton** az 5-lipoxigenáz enzim inhibitora, ezáltal csökkenti a leukotriének szintézisét. Orálisan adható napi 4x600 mg-os dózisban. Klinikai értékét még nem lehet pontosan megállapítani.

H1-receptor-antagonista antihisztaminikumok

Bár az asthma patomechanizmusában a hisztaminnak is fontos szerepe van, a klasszikus H₁-receptor-antagonisták nem váltak be az asthma terápiájában. Ennek egyik oka a szerek gyenge hatásereősége, másik a mellékhatások jelenléte. Az első generációs szerek (pl. prometazin, clemastin) jelentős szedatív hatással bírtak, a második generációnál (astemizol, terfenadin) ezt kiküszöbölték, mert nem jutnak be a központi idegrendszerbe, viszont kardiotoxicitásuk túl erősnek bizonyult. A harmadik generáció képviselőinél már ezt a hátrányt is megszüntették, de asthmában így is csak az enyhe, allergiás formákban használhatók, rohamprofilaxisra.

Eredményesek lehetnek viszont *preasthmás állapotokban*, pl. *szénanáthában* és más allergiás kórképekben. Nálunk a **cetirizin** (Zyrtec, Alerid) a legelterjedtebb képviselőjük, adagja 10 mg per os, naponta egyszer tabletta és csepp formájában. Hasonló szerek még a **loratadin** (Claritin, Synphoral, 10 mg per os naponta egyszer), **desloratadin** (Aerius, napi egy 5 mg-os tablettában), az **azelastin**, az **ebastin** és a **mizolastin** is.

Más gyulladáscsökkentők

Kísérletek alapján azt remélték, hogy a rheumathoid arthritis kezelésére használatos ún. hosszú hatású gyulladáscsökkentők (methotrexat, aranykészítmények, **cyclosporin**) szisztémás kortikoszteroid függő asthmás betegeken — tartós kezelés során — csökkenthetik a panaszokat, a bronchusok hiperreaktivitását, és alkalmazásukkor redukálni lehet a glukokortikoid adagját, de csak az utóbbi váltotta be a reményeket. Viszont a cyclosporin is sok mellékhatással rendelkezik, lásd még immunfarmakológia fejezetben.

Az allergén elkerülése és a hipo- vagy deszenzibilizálás

Egyes exogén allergiás asthmákban hasznos lehet hosszabb-rövidebb időt olyan helyen tölteni (*sóbánya, tengerpart, magaslat*), ahol jelentősen kevesebb az allergén. Ismert allergén esetén munkahely- vagy lakóhely-változtatással elkerülhető a vele való találkozás.

Eredményes lehet exogén allergiás asthmában, ha az ismert antigén hosszan tartó subcutan adásával *hipo-, ill. deszenzibilizáljuk* a beteget (az *igazi oki terápia*). A kúra során az antigén koncentrációját fokozatosan emelik és a kezelés évekig eltarthat. A hipo-, ill. deszenzibilizálás pontos mechanizmusát nem ismerik.

További lehetőségek az asthma gyógyszeres kezelésére

Klinikai kipróbálás alatt álló anti-IgE *monoklonális antitest* az **omalizumab**. Asthmás betegekben i.v., ill. s.c. adás mellett lényegesen csökkentette a plazma IgE szintjét, valamint az antigénnel kiváltott korai és kései bronchospasmus mértékét.

Intenzív kutatások folynak olyan újabb *simaizom-görcsoldó* szerek előállítására, amelyek az asthmás betegek bronchusgörcsét is képesek hatékonyan oldani (Ca-csatorna-blokkolók, K-csatorna-nyitók, NO-képzést fokozók stb.), valamint szelektívebben ható muszkarinos acetilkolinreceptor antagonisták és a hörgőkben található foszfodieszteráz-4 (PDE4) enzimet szelektíven gátló újabb vegyületek (a **cilomilast** már klinikai kipróbálás alatt van) szintetizálására és klinikai alkalmazására.

Krónikus bakteriális fertőzés (pl. Clamydia, Mycoplasma) is szerepet játszhat az asthma kiváltásában, ezért egyes antibiotikumok is jó hatásúak lehetnek az asthma kezelésében.

Oxigén

Súlyos asthmás rohamban (a fent említett gyógyszerek mellett) szükség lehet oxigén bejuttatására is.

Az *oxigén az állati és emberi szervezet életéhez nélkülözhetetlen*, színtelen, szagtalan, íztelen gáz. A levegő normális oxigéntenziója (21 kPa, 159 Hgmm) és ép légzés mellett a hemoglobin gyakorlatilag teljesen telítődik oxigénnel (98%), így, ha a keringés rendezett, elegendő oxigén jut el a szövetekhez.

Ha a szövetek oxigenizációja nem megfelelő, akkor *hipoxiáról* beszélünk. Ennek három formája ismeretes.

Tüdő előtti hipoxia. Akkor áll fenn, ha a tüdőbe nem jut megfelelő mennyiségű oxigén. Ez bekövetkezhet akkor, ha a belélegzett levegőben az oxigén parciális tenziója (a légnyomás csökkenése miatt) nem megfelelő, vagy ha a levegőben az oxigén koncentrációja alacsony (pl. füstben).

4000-6000 m magasságban kezd jelentősebben csökkenni a vér oxigéntelítettsége, 7000-8000 m magasság a halálzóna. Elégtelenné válhat a levegő eljutása a tüdőfelülethez a *légutak elzáródása* (idegentest, laryngospasmus), a *légzőizmok elégtelen funkciója* (myasthenia gravis, neuromuszkuláris blokkolók) vagy a *légzőközpont gyengébb működése* (központi idegrendszeri betegség, légzőközpontot gátló gyógyszerek) következtében. Ilyenkor nem mindig az oxigénterápia a megoldás, hanem pl. a légúti akadály eltávolítása, vagy (központi vagy perifériás) légzésbénulás esetén a gépi lélegeztetés („vastüdő”).

Tüdőn belüli hipoxia: pulmonális oka lehet a hipoxiának a tüdő heveny (asthmás roham) vagy krónikus (empfizéma) megbetegedése. Az oxigén diffúziója csökkenhet az alveoluskapilláris membrán átjárhatóságának átmeneti (tüdőödema) vagy tartós (tüdőfibrosis) zavara esetén is.

Tüdő utáni hipoxia akkor áll fenn, ha az artériás vér PO₂-je normális, ennek ellenére a szöveti oxigenizáció nem kielégítő. Ennek oka lehet az alacsony perctérfogat (shock), a perctérfogat nem megfelelő eloszlása (érelzáródás), és az artériás vér oxigénkoncentrációjának csökkenése (anémia, haemoglobinopátia vagy szén-monoxid-mérgezés). Tüdő utáni hipoxiához vezethet a sejtek oxigénfelhasználásának a gátlása is (pl. cianmérgezés).

A hipoxia hatásai. A hipoxia az aorta és az a. carotis kemoreceptorainak izgatásával növeli a légzés frekvenciáját és mélységét, de ezen hatás részleges következménye a vér CO₂-tartalmának csökkenése.

Az elején a szívfrekvencia fokozódik és a perifériás ellenállás csökken de ha a hipoxia fokozódik, bradycardia és keringési elégtelenség léphet fel. A hipoxia iránt az agy a legérzékenyebb. Először az ítélőképesség romlik, majd konfúzió, végül kóma és halál következik. Az ionegyensúly is felborul, intracellulárisan nő a Na⁺, a Ca²⁺ és a H⁺ koncentrációja, ami sok sejt halálát okozhatja.

Az oxigén toxicitása. Ha a belélegzett levegő oxigénkoncentrációja nagy, a belőle keletkező szabad gyökök károsítják a sejteket (leghamarabb a tüdőszövetben). 100%-os oxigén belélegeztetése esetén kb. 17 óra elteltével a tüdőben gyulladás lép fel, majd funkciócsökkenés, és tüdőödema keletkezhet.

A központi idegrendszert csak akkor károsítja az oxigén, ha a nyomása meghaladja a 2 atmoszférát. Koraszülöttekben a magas oxigéntenzió retrolentális fibroplaszticiát okozhat.

Terápiás indikációk. Nálunk az oxigén kékre festett acélpalackban van forgalomban, melyeknek szelepét tilos vazelinnel megkenni (robbanást okozhat). Az oxigént vízen átáramoltatva szokás belélegeztetni, hogy elkerüljék a bronchusok kiszáradását.

Az oxigénterápia elsődleges célja a hypoxia megszüntetése, vagyis legtöbbször tüneti terápia, az *oki kezelést nem helyettesíti*. Életmentő lehet alkalmazása súlyos akut tüdőbetegségben (pl. igen súlyos asthmás rohamban) vagy keringési elégtelenségben. de a tartós oxigénterápia krónikus hypoxiás betegeken is javítja a szív, az agy és a vese oxigénellátását. Használható ileus, pneumothorax és légembólia esetén (mert csökkenti a nitrogén parciális nyomását), és jó dekompressziós légembólia megelőzésére is.

Az oxigén adagolásának leggyakoribb formája az *orrkanül*. Ilyenkor a belélegzett O₂ koncentrációja változó, általában nem haladja meg a 35%-ot. A maszk és az oxigénsátor pontosabb beállítást biztosít. Az oxigénterápia alatt ellenőrizni kell a vér oxigéntenzióját, mivel a túlzott oxigenizáció is káros lehet a szervezetre.

Ha a széndioxid parciális nyomása is csökkent vagy normális (pl. redukált perctérfogat, tüdőfibrosis esetén), nagy koncentrációjú (40%) oxigénterápia alkalmazható, ha viszont a PCO₂ növekedett, kis koncentrációjú (24%) oxigénterápiát kell alkalmazni. A nagy koncentrációjú oxigén belélegeztetése respirációs acidózist okozhat, ezért a pH-t követni kell. Bár a túlnyomásos oxigén belélegeztetése ártalmatlan lehet, javallt dekompressziós betegség (vagy más okok) miatt kialakult gázembóliában, anaerob fertőzésekben, CO-mérgezésben és lokális keringési elégtelenségben.

Köhögéscsillapítók

A **köhögés** bonyolult reflex, mely megtisztítja a légutakat az idegen anyagoktól és a feleslegben termelt váladéktól. Ez lehet szívós nyák vagy gyulladásos eredetű exudatum. A reflexív részei:

- szenzoros receptorok (a légutak nyálkahrtyájában): speciális feszülési receptorok (köhögési receptorok),
- afferens rostok (n. vagus, n. laryngeus superius, n. glossopharyngeus, n. trigeminus),
- agytörzsben elhelyezkedő "köhögési központok",
- efferens rostok: összehangolják a gége, a rekeszizom, a hasi és a bordaközi izmok működését.

A köhögés rövid, mély belégzés után, zárt hangrés mellett végzett erőltetett kilégzés, amelynek eredményeként a légutakban megnövekedett nyomás hirtelen nyitja a hangrést, és a nagy erővel kiáramló levegő magával sodorja a légutakat izgató anyagot. A köhögést hasznosságától függően lehet gyógyszeresen befolyásolni. A *produktív köhögést*, amely a légutakból valamilyen idegen anyagot vagy váladékot távolít el, *nem kell gátolni*, csak a kimerítő mértékűt kell enyhíteni, viszont a kínzó, improduktív, száraz köhögést szükséges csökkenteni. A köhögéscsillapítók csökkentik a köhögés gyakoriságát és intenzitását. Adásuk hasznos tüneti kezelést jelent a gége, a légcső és a hörgők heveny és idült betegségeiben. Emellett e szerek használhatók a köhögési reflex csillapítására a légutak műszeres vizsgálatainál is.

Hatáshelyük szerint a köhögéscsillapítók két nagy csoportra oszthatók: centrális és perifériás támadáspontú szerekre.

Centrális támadáspontú szerek

Ezek a leghatékonyabb köhögéscsillapító gyógyszerek. Kémiai és hatástani szempontból is megkülönböztethetők egyrészt az opioid alkaloidák félszintetikus és szintetikus származékaik, másrészt a nem opioid jellegű vegyületek.

Opioidok

A morfinhoz hasonló szerekezetű származékok közül csak olyanok jöhetnek számításba, melyek nem tekinthetők kábítószernek. Az ópium természetes alkaloidjai közül elsősorban a **kodein (metilmorfin)** használható köhögéscsillapításra, valamint a félszintetikus származékok közül a **dionin (etilmorfin)** és a kodeinnél valamivel hatékonyabb **dihidrokodein (hidrocodin)** és **folkodin**. A szintetikus opioidok csoportjából e célra a **dextrometorphan** alkalmas. Továbbá használatos a **narkotin** vagy **noscapin**, a morfintól eltérő vegyi szerkezetű opium alkaloida. A narkotin és a dextrometorphan (a többiekkel ellentétben) szelektívebb köhögéscsillapítók, nincs fájdalomcsillapító és légzésdeprimáló hatásuk, és nem okoznak dependenciát sem.

A **kodein** (Codeini phosphas) nálunk a leggyakrabban alkalmazott opioid köhögéscsillapító. A morfinhoz viszonyítva kevésbé okoz addikciót, légzésdepressziót, bronchospasmust, székrekedést.

Farmakokinetika:

- Szájon keresztül adva felszívódása megfelelő, a first-pass metabolizmus részleges.
- Metabolizációja a májban megy végbe, ahol kisebb része morfinná demetilálódik, ezért májbetegség esetén az adagot csökkenteni kell.
- A vesén keresztül ürül, eliminációja aránylag gyors, $t_{1/2}$: 2,5-3,5 óra.

Klinikai hatás: a fájdalomcsillapító adagnál valamivel kisebb mennyiségben (15-20 mg pro dosi, naponta 3-4-szer) hatékony köhögéscsillapító.

Mellékhatások a fenti adagban ritkán jelentkeznek. Nagyobb adagban előfordulhat székrekedés, Oddi-sphincter görcs, addikció, álmoság, légzésdepresszió, száj- és légúti szárazság (a mukokinetikus tulajdonság csökkentése révén).

Ellenjavallatok:

- a.) a légzési tartalék csökkenésével járó állapotokban (emphysema, kyphoscoliosis, súlyos obezitás) óvatosan adható
- b.) krónikus cor pulmonaléban terápiás adag morfinszármazékok halált okozhatnak, mivel kimerültek a kompenzatorikus mechanizmusok

Gyógyszer-kölcsönhatások:

- Az opioidok depresszáns hatását fokozó szerek: phenothiazinok, MAO-gátlók, triciklikus antidepresszánsok
- Az opioidok analgetikus hatását fokozó szerek: antihisztaminikumok, aspirin

- **hydrocodin**: félszintetikus kodein-származék, köhögéscsillapító és analgetikus hatása kifejezett. Egyszeri dózisa 10-20 mg, nagyobb adagjaitól légzésdepresszió és dependencia megjelenhet.

-a **folkodin** erősebb és tartósabb hatású kodein-derivátum.

- **dextrometorphan** (Humex, Tusin): nem rendelkezik analgetikus és dependenciát okozó hatással. Egyszeri felnőttadagja 20-30 mg napi 3-4-szer.

Nem opioidok

Az opioidok mellékhatásaitól mentes köhögéscsillapítók.

A **butamirat** (Sinecod, Tusosedal) egyszeri adagja általában 25 mg cseppben, szorupban, de 50 mg-os retard tabletta is van. Enyhe bronchospasmodikus hatással is rendelkezik. Az **oxeladin** (Paxeladine) központi depresszív hatástól mentes köhögéscsillapító. Szirupban 10-20 mg, depo-kapszulában 40 mg az adagja. A **clobutinol** (Tussamed) hosszú eliminációs felezési idejű (20-30 óra), centrális depresszív jellegű vegyület. Adagja 40-80 mg szirupban, naponta háromszor. A **pentoxiverin** (Sedotussin) központi és perifériás hatású erős köhögéscsillapító; antikolinerg, görcsoldó és helyi érzéstelenítő tulajdonsággal. Mellékhatásai: hányinger, hányás, szájszárazság. Adagja cseppben 30 mg, gyermekeknek kúpban 8-20 mg.

Perifériás támadáspontú szerek

Hatásaik:

- a.) A köhögési reflex afferens ágán ható szerek: gátolják a torok, a gége, a trachea felől érkező ingerek hatását.
- b.) A köhögési reflex efferens ágán ható szerek: elősegítik a szekretum könnyebb eltávolítását.

Készítmények:

-A **prenoxidiazin** (Libexin) hatása 3-4 órát tart, bronchodilatátor és helyi érzéstelenítő képessége is van. Nehezen ürülő váladék esetén mukolitikummal való együttadása javallt. Létezik emetinnel kombinált formában is. Adagja 50-100 mg, naponta 3-4-szer.

A **levodropropizin** (Levopront) szirup és csepp formájában létezik, egységnyi adagja 60 mg. Asthmában ellenjavallt.

A **benzonatát** a perifériás tussigen receptorokra és centrálisan is hat, egységnyi adagja 100-300 mg.

A helyi érzéstelenítők (1%-os kokain vagy 2%-os **lidocain** spray) köhégési reflexet gátló hatását leggyakrabban a bronchoszkópiában használják.

A száraz köhögés csillapítására sokszor a levegő páratartalmának növelése is elegendő, a garatnyálkahártyáról kiváltódó száraz köhögés pedig gyakran cukorka szopogatásával is megszüntethető.

Köptető szerek (expektoránsok)

Köptetőnek nevezzük azokat a vegyületeket, amelyek megkönnyítik, illetve meggyorsítják a köpet kiürítését a légcsőből és a hörgőkből.

Ez elérhető a szekréció fokozásával (*secretolyticumok*), a nyák viszkozitásának csökkentésével (*mucoyticumok*) és a szekrétum eltávolításának elősegítésével (*secretomotoricumok*). Gyakran azonban egy-egy köptető több hatásmóddal is rendelkezik.

A köptető szerek alkalmazása célszerű a légutakban szívós, tapadós váladéktermeléssel járó gyulladásos kórfolyamatokban (bronchitis, bronchopneumonia).

E szereket általában nagyobb mennyiségű folyadék bevitelével együtt adják, nemritkán fertőzésellenes gyógyszerekhez társítva

Szekréciót fokozó szerek (secretolyticumok)

Serkentik a híg, szerózus váladék képződését. A protektív hatású szekrétum termelését, fokozásával védik a légutak nyálkahártyáján elhelyezkedő receptorokat az izgató anyagoktól, és a mucus hígításával megkönnyítik a szekrétum eltávolítását.

Egyesek hatásukat reflektorikus a gyomornyálkahártya emetico-szinszibilis receptorai ingerlésével fejtik ki a vagus érző rostjai útján. Így hatnak a **szaponinok, ipecacuanha-gyökér (emetin), guajakol**. E szerek nagyobb adagban hánytatnak. Az **illóolajok** orális bevétel után a hörgőkben kiválasztódva vagy inhalációval bejuttatva direkt módon fokozzák a bronchusszekréción. Mindkét (reflexes és közvetlen) hatással egyaránt rendelkeznek a **jód** és az **ammoniumsók**.

Szaponintartalmú köptetők

A szaponinok növényekben előforduló, permeabilitást fokozó, a sejtlipidokat megtámadó (ezért pl. hemolízist okozó) glikozidok, melyek a hörgők szekréciónját reflexesen fokozzák. Köptetőként azoknak a készítményei használatosak, amelyek nem szívódnak fel a gyomor-béltraktusból, így orálisan adva általában kevésbé mérgező vegyületek. Közülük leginkább a kankalin gyökere (*Primulae radix*) és a fehér szappangyökér (*Saponariae albae radix*) alkoholos kivonata (*Tinctura saponariae*) használatos.

Ipecacuanha

A Dél-Amerikában honos *Uragoga ipecacuanha* gyökerében (*Ipecacuanhae radix*) előforduló egyik alkaloid, az emetin, hánytató, amőbaellenes és (kis adagban: 0,5-1 mg) erős köptető hatással rendelkezik. A drog ezen hatásukat erősítő szaponinokat is tartalmaz. A gyakorlatban az *Ipecacuanhae radix* pora és kivonatai hasznos és gyakran alkalmazott köptetők.

Illóolajok

Az illóolajok számos növény levelében és virágában megtalálhatók, és vízgőzzel ledesztillálhatók. Kellemes szagúak, vízben kevésbé (de alkoholban jól) oldódnak,

terpéneket, terpénalkoholokat, aldehideket, ketonokat, fenolokat és ezek észtereit tartalmazznak.

A nyálkahártyán helyi izgató hatást: égető, csípő érzést és szekréciófokozódást okoznak, míg a bőrön vérbőséget, töményebben pedig gyulladást, hólyagképződést idézhetnek elő. Ezért egyesek bőrizgatóként, mások fűszerként, íz- és szagjavítóként használatosak, a fenolokat is tartalmazzók pedig fertőtlenítőszerként (lásd ott).

Az illóolajokat legjobb inhalálással a hörgőkbe juttatni. Legcélszerűbb vízgőzzel vagy levegővel elporlasztott ködöt inhaláltatni, de lehet az olajból 10-20 cseppet kendőről is belélegeztetni, esetleg egy kávéskanálnyit meleg vízre öntve inhaláltatni. Belsőleg adva kis részben a hörgőkben választódnak ki, és helyi hatásuk így is érvényesül. Ilyen úton leginkább teák alakjában használatosak. Szájon át bevéve egyesek okozhatnak hasi görcsöket, hasmenést, illetve a terhes méhben vérzést, összehúzódást és vetélést, fejfájást, sőt központi idegrendszeri izgalmat. Egyesek viszont a gyomor-bél görcsöt oldják, mivel felszínaktív anyagokat is tartalmazznak.

A légutak gyógyszerelésében alkalmazott illóolajok a kakukkfűolaj (*Aetheroleum thymi*) és szeszes kivonata (*Tinctura thymi*), az ánizsolaj (*Aetheroleum anisi*), a borsmenta-olajat (*Aetheroleum menthae piperitae*), és az eukaliptuszolaj (*Aetheroleum eucalypti*), a feketefenyő-olaja (*Aetheroleum terebenthinae rectificatum*), a törpefenyőolaj (*Aetheroleum pini pumilionis*), az erdeifenyő-olaj (*Aetheroleum pini silvestris*), a borókaolaj (*Aetheroleum juniperi*). Létezik továbbá illóolaj-tartalmú injekciós készítmény is: a Diapulmon. Alkalmazásuk csecsemőknél és kisgyerekeknél az esetleges laryngospasmus és izgatottság miatt ellenjavallt.

Guajakol és guajfenezin

A guajakol a bükkfakátrány lepárlásával nyert olajnak, a kreozotnak a fő alkotórésze. A *Kalii guaiacolsulfonast*, illetve kreozotot egyes köhögéscsillapító és köptető szirupok (Sirogal) alkotórészeként alkalmazzák. Hatékonyabb származék a glicerilguajakolát vagy a guajfenezin (Coldrex, Trecid) 100-300 mg-os adagokban.

Ammónium-klorid

A szalmiáksó részben a gyomornyálkahártya felől reflektorikusan, részben a hörgőkben kiválasztódva, közvetlen hatással fokozza a bronchusokban a szekréciót, a kis hörgők perisztaltikáját és a csillószőrös hám motoros tevékenységét is. Legtöbbször köptető kombinációk (pl. Sirop expectorant) alkotórésze 300 mg-os egyszeri adagokban. Nagyobb dózisban hányingert válthat ki, még nagyobb adagok pedig metabolikus acidózist okozhatnak.

Jódsók

A jódsók (0,3-0,5 g *Kalii iodidum*, illetve *Natrii iodium*) szekréciót fokozó hatása az ammonium-kloridéhoz hasonló erősségű. Reflexes hatásuk mellett gyorsan kiválasztódnak a hörgőkben, és ott lokálisan izgatva a nyálkahártyát, szekréciót fokozó, köptető hatásuk van. Főleg idült hörghurutban javalltak, heveny folyamatban nem kívánatos a helyi izgató hatásuk. A fent említett adagoknál gyakoriak a mellékhatások (fémesség, gyomorpanaszok, a nyál- és a könnymirigy fájdalmas duzzanata) ezért ilyen célból ma már ritkán adják őket.

Nyákoldók (mucolytikumok)

A nyákoldók a szekréciómennyiség csökkentésével segítik elő annak eltávolítását a légutakból.

Bromhexin (Bisolvon)

A lizozómák szintézisének növelésével és a hidrolázok serkentésével elősegíti a savanyú poliszacharidok hasítását, de szekréciót és ciliaris aktivitást fokozó hatása is van. Növeli az immunanyagok és antibiotikumok kiválasztását a légutakba. Leggyakrabban orálisan (tabletta és oldat formájában) adnak naponta 3-4-szer 8-12 mg-ot, de létezik parenterális és inhalációs készítmény is.

Ambroxol (Mucosolvan)

Az előbbi aktív metabolitja, ezért hatásmechanizmusa is ahhoz hasonló. Emellett rendelkezik még a felületi feszültséget csökkentő surfactant képzését fokozó hatással és így a mucus letapadását a bronchusfalhoz is csökkenti. Készítményei a bromhexinhez hasonlóak, egyszeri adagja 15-30 mg naponta háromszor.

Acetilcisztein (ACC, Mucovin, Fluimucin)

Bontja a nyák glikoproteinjének diszulfid hídjait, így csökkenti a nyák viszkozitását. Köpetürítést elősegítő hatásához DNS-depolimerizáló képessége is hozzájárul, és hasznos az antioxidáns hatása is. Egyszeri adagja 100-200 mg. Hátránya, hogy nem szabad egy időben adni az antibiotikumok többségével, mert egymás hatását csökkentik (legalább 2 óra teljen el a két szer adása között). Előnye a kisszámú mellékhatás (ritkán gastrointesztinális panaszok). Használható paracetamol- és gyilkosgalóca-mérgezésben is.

Carbocystein (Humex expectorant)

Hatásmechanizmusban különbözik az acetilciszteintől: intracellulárisan hatva a viszkózus nyák termelését csökkenti, ugyanakkor a kis viszkozitású nyák képződését növeli. A szekrétum össz mennyisége csökken. Ezt sem szabad az antibiotikumok többségével egy időben adni. Egyszeri adagja 375 mg szirupban és kapszulában.

Erdostein (Erdomed)

Hatásmechanizmusa az acetilciszteinhez hasonló, de gátolja a szabad gyökök képződését és az elasztáz enzimet is. Szájon át (300 mg) és inhalációs úton is alkalmazzák.

Dornase alfa (Pulmozyme)

Géntechnológiával előállított dezoxiribonukleáz, mely elbontja a szekrétum viszkozitását fokozó extracelluláris DNS-t. Így érthető, hogy fő javallata a cisztikus fibrózis. Napi adagja 2.5 mg, amit inhalációval juttatnak be.

Mesna

Kémiaileg merkapto-etánszulfonát nátrium, aeroszolban vagy endotracheális becseppentésben alkalmazható, hatásos nyákoldó szer. Hátránya, hogy elősegítheti a bronchusgörcsöt, ezért asztmásoknak ellenjavallt.

Tiloxapol Felületi feszültséget és nyákviszkozitást csökkentő hatása van.

Szekretomotorikumok

A csillószőrök mozgásának fokozásával az *illóolajok*, a *bromhexin* és a *béta-szimpatomimetikumok* elősegítik a szekrérum kiürítését.

Surfactant anyagok

A surfactantok (proteinek és lipidek keveréke) *csökkentik az alveolusok felületi feszültségét*, így megakadályozzák, hogy az alveolusok a kilégzés végén összeessenek. Elősegítik a levegő egyenletes eloszlását és a nyák transzportját, megkönnyítik az oxigén és a szén-dioxid kicserélődését.

Koraszülötteken a surfactantok hiánya a respiratorikus distress szindrómát okozza, amely nagyon megnehezíti a koraszülött csecsemő légzését. E kórkép mortalitása csökkenthető a légutakba juttatott természetes és mesterséges surfactantokkal (*foszfatidil-kolin, foszfatidil-glicerín*). Ilyen készítmények a Curosurf és a Survanta).

IRODALOM

- 1) Füst Zs.: Gyógyszertan, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999, pp. 547-569
- 2) Gyíres K, Füst Zs.: Farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007, pp. 293-313
- 3) Vizi Esz.: Humán farmakológia, Medicina Könyvkiadó, Budapest 2002, pp. 796-830