

AMBROXOL A OBRANNÉ REFLEXY DÝCHACÍCH CIEST

NEMČEKOVÁ E., NOSÁLOVÁ G., FRAŇOVÁ S.

AMBROXOL AND DEFENCE REFLEXES OF AIRWAYS

Background: Ambroxol, trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino/cyclohexanol hydrochloride, a drug used to increase surfactant secretion in the lungs, has been reported to be effective in reducing exacerbation of chronic bronchitis and in the protection from inflammatory reactions (Bianchi et al., 1990). The effect of this drug on the defence reflexes of airways remains unknown.

Aim: The aim of this study was to follow the changes in the cough reflex after administration of ambroxol in the dose of 10 mg/kg body weight. Ambroxol was administered i.p. and perorally. Further, we investigated the bronchodilatory activity of ambroxol.

Methods: In the present study, the effects of ambroxol on the cough reflex in the cats were investigated. The drug was administered intraperitoneally and perorally in the dose of 10 mg/kg body weight. Cough was induced by mechanical stimulation of airways.

The effect of ambroxol on the smooth muscles of guinea pig (weight 300–400 g) airways was investigated *in vitro*. The contractions were induced by carbachol in the concentration of 10^{-5} mol/l and by histamine in the same concentration.

Results: The results indicate that ambroxol, when administered intraperitoneally attained a total fall in cough parameters by about 51.6 %. Ambroxol, when administered perorally suppressed all cough parameters by about 37.04 %.

Further, ambroxol has no effect on carbachol-induced contraction of smooth muscles of airways. The histamine-induced contraction of tracheal smooth muscles was significantly reduced after administration of ambroxol in the concentration of 10^{-4} mol/l. The lung smooth muscles of guinea pig became relaxed after administration of the drug in the concentrations of 10^{-5} – 10^{-4} mol/l.

Conclusion: The study suggests, that ambroxol has a cough-suppressive effect. More expressive effect of the drug on smooth muscles of airways was found out in case of histamine-induced contraction. (Fig. 6, Ref. 13.)

Key words: ambroxol, cough reflex, tracheal smooth muscle, lung smooth muscle, cat, guinea pig.

Pozadie problému: Ambroxol, trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino/cyklohexanolhydrochlorid, ktorý sa používa na stimuláciu sekrécie pľúcneho surfaktantu, účinne redukuje exacerbácie chronických bronchitíd a zápalové reakcie (Bianchi a spol., 1990). Vplyv uvedenej látky na obranné reflexy dýchacích ciest nie je celkom jasný.

Ciel: Zistiť zmeny kašľového reflexu po podaní ambroxolu v dávke 10 mg/kg hmotnosti po rôznych spôsoboch podania (i.p., per os). Okrem toho sme sledovali bronchodilatačnú aktivitu ambroxolu.

Metódy: Na pokusy sme použili mačky oboch pohlaví. Látka sa podávala intraperitoneálne a perorálne v dávke 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Kašeľ sme vyvolávali mechanickým dráždením dýchacích ciest.

Metódou *in vitro* sme sledovali vplyv ambroxolu na hladké svaly dýchacích ciest morčiat (300–400 g). Kontrakciu sme vyvolávali karbacholom v koncentrácii 10^{-5} mol/l a histamínom v rovnakej dávke.

Výsledky: Z výsledkov vyplýva, že ambroxol podaný i.p. vyvolal celkový pokles kašľových parametrov o 51,6 %. Po perorálnom podaní tlmil kašľové parametre o 37,04 %.

Ambroxol neovplyvnil kontrakciu hladkých svalov dýchacích ciest vyvolanú karbacholom. Kontrakcia tracheálneho hladkého svalu vyvolaná histamínom preukázala signifikantnú relaxáciu po podaní látky v koncentrácii 10^{-4} mol/l. Hladkosvalový preparát pľúc morčáťa bol relaxovaný po podaní ambroxolu v koncentráciách 10^{-5} – 10^{-4} mol/l.

Záver: Možno konštatovať, že ambroxol má účinok tlmiaci kašeľ. Výraznejší účinok na hladké svaly dýchacích ciest sa zistil, ak bola kontrakcia vyvolaná histamínom. (Obr. 6, lit. 13.)

Kľúčové slová: ambroxol, kašľový reflex, tracheálny hladký sval, hladký sval pľúc, mačka, morča.

Bratisl. lek. Listy, 99, 1998, č. 2, s. 111–115

Bratisl Lek Listy 1998; 99: 111–115

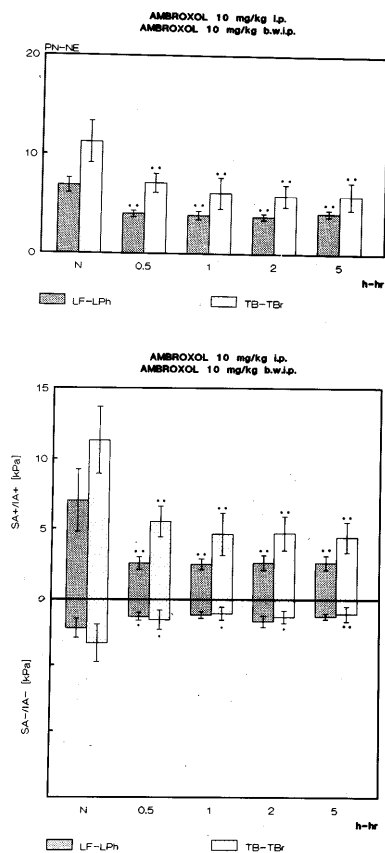
Ústav farmakológie Jeseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Martine

Institute of Pharmacology, Jessenius Faculty of Medicine, Comenius University, Martin

Address for correspondence: G. Nosálová, MD, DSc, Ústav farmakológie JFL UK, Sklabinská 26, 037 53 Martin, Slovakia.

Phone: +421. 842. 325 35 Fax: +421. 842. 348 07 Internet: franova@doktor.jfmed.uniba.sk

Epitel dýchacích ciest má dôležitú úlohu v regulácii mukociliárneho klírensu, ktorý zbavuje pľúca inhalovaných častíc a baktérií. Mukociliárny klírens má tri hlavné zložky: 1. sekrécia hlienu, 2. pohyb cilií, 3. transport soli a vody do dýchacích ciest a vytvorenie vrstvy s ciliami (Korpáš a Nosálová, 1991).



Obr. 1. Zmeny počtu nárazov (PN) a sily expiračného (SA⁺) a inspiračného (SA⁻) ataku kašľa po i.p. podaní ambroxolu. LF — hodnoty parametrov kašľa z laryngofaryngovej oblasti dýchacích ciest, TB — hodnoty parametrov kašľa z tracheobronchiálnej oblasti dýchacích ciest. Stĺpce predstavujú priemerné hodnoty, rozptyl znamená strednú chybu priemeru. Signifikantnosť sa vypočítala podľa testu Wilcoxon—Wilcoxa (jedna bodka 5 %, dve bodky 1 %).

Fig. 1. Changes in the number of cough efforts (NE) and the intensity of cough attacks during expiration (IA⁺) and during inspiration (IA⁻) induced by i.p. administration of ambroxol. LPh — the cough values from larangopharyngeal area of airways, TBr — the cough values obtained from tracheobronchial area of airways. The columns represent values, the dispersion means the mistake of average. Statistical significance was calculated according to Wilcoxon—Wilcox test (one point 5 %, two points 1 %).

Ambroxol je látka, ktorá reguluje patologicky zmenenú tvorbu sekrétov, uvoľňuje väzky hlien od steny bronchov a uľahčuje jeho odstránenie stimuláciou mukociliárneho transportu. Püschmann a Engelhorn (1978) zistili, že ambroxol potláča umelo vyvolaný kašeľ u potkanov. Zaujímalo nás, aký účinok tlmiaci kašeľ má ambroxol u mačiek a či ovplyvní zmena spôsobu podania jeho antitusických aktivitu. Sledovali sme aj vplyv ambroxolu na hladké svaly dýchacích ciest v podmienkach in vitro.

Materiál a metodika

Testovanie antitusickej aktivity

Kašeľ sme vyvolávali mechanickým dráždením laryngofaryngovej a tracheobronchiálnej sliznicovej oblasti dýchacích ciest

experimentálnych zvierat. Na pokusy sme použili bdelé mačky oboch pohlaví. Pomocou chronickej tracheálnej kanyly sme sledovali a registrovali zmeny bočného tracheálneho tlaku. Zo zaregistrovaných tlakových zmien sme posudzovali hodnoty jednotlivých parametrov kašľa. Hodnotili sme počet nárazov kašľa (PN), silu ataku kašľa v expíriu (SA⁺) a v inspiriu (SA⁻), frekvenciu kašľa (PN.min⁻¹), silu maximálneho expiračného (SMN⁺) a inspiračného (SMN⁻) nárazu kašľa. Na kašeľ sme dráždili pred podaním farmaka, čím sme u každého zvieraťa získali normu (N). Po aplikácii látky sme vyvolávali kašeľ po 0,5, 1, 2 a 5 hodinách (Korpáš a Nosáľová, 1991). Supresívny účinok sme porovnávali s kodeínom, dextrometorfánom a dropropizínom. Na štatistické hodnotenie sme použili Wilcoxonov—Wilcoxov test (1964).

Testovanie relaxačnej aktivity

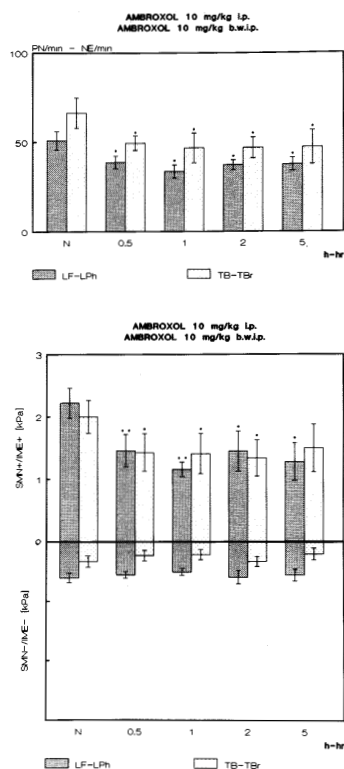
Na pokusy sme použili morčatá oboch pohlaví hmotnosti 300 až 400 g. Pri príprave preparátov z hladkého svalu trachey sme z miesta tesne priliehajúceho k laryngu a z miesta nad bifurkáciou vystrihli prstenec široký 4 mm. Ponechané časti chrupky nám slúžili na upevnenie preparátu.

Na prípravu preparátov z pľúcneho tkaniva sme použili metódu Lulich a spol., ktorú modifikoval Bánovčín (1983). Z periférnych častí diafragmatických lalokov pľúc sme vystrihli prúžok veľkosti 20x3x3 mm, ktorý sme fixovali v orgánovom kúpeli s Krebsovým—Henseleitovým roztokom (zloženie v nmol: NaCl 112,9; KCl 4,7; CaCl₂ 2,8; MgSO₄ 0,5; NaHCO₃ 24,9; glukóza 11,1) sytený zmesou 95 % O₂ a 5 % CO₂ pri teplote 37 °C. Mechanické odpovede sme snímali izometricky pomocou tenzometrickej aparatúry M1 000 a zaznamenávali na dvojkanálovom zapisovači LINE RECORDER TZ 4620. Po napínaní (20 min) a adaptačnej (30 min) fáze pri zatažení 2 g sme do orgánového kúpeľa (30 ml) aplikovali karbachol, resp. histamín v koncentrácii 10⁻⁵ mol/l, ktorými sa vyvolala kontrakcia. Po dosiahnutí konštantnej odpovede sme do kúpeľa aplikovali kumulované dávky ambroxolu v koncentračnom rozsahu 10⁻⁸—10⁻⁴ mol/l. Relaxačnú odpoveď sme vypočítali vzhľadom na kontrakciu, ktorú sme považovali za 100 %. Veľkosť amplitúdy sme prepočítavali na jednotky tenzie (mN) (Strapková a spol., 1995). Na štatistické hodnotenie sme použili Studentov t-test pre nezávislé súbory (Červenka, 1975).

Výsledky

Ambroxol v dávke 10 mg/kg hmotnosti po intraperitoneálnom podaní vyvolal vysoko signifikantný pokles počtu nárazov kašľa z oboch sliznicových oblastí dýchacích ciest (obr. 1). Podobný efekt sme zaznamenali v prípade sily ataku kašľa v expíriu, a to tak z oblasti LF, ako aj TB. V inspiriu sila ataku kašľa bola signifikantne redukovaná najmä z tracheobronchiálnej oblasti (obr. 1). Frekvencia kašľa a sila maximálneho nárazu kašľa v inspiriu boli uvedenou dávkou ambroxolu štatisticky významne znížené z oboch oblastí dýchacích ciest (obr. 2). Inspiračná zložka sily maximálneho nárazu kašľa nepreukázala signifikantný pokles (obr. 2). V percentuálnom vyjadrení bol celkový pokles kašľových parametrov 51,6 %.

Ambroxol v rovnakej dávke podaný per os vyvolal signifikantný pokles počtu nárazov kašľa, frekvencie a sily maximálneho nárazu kašľa z oboch sliznicových oblastí dýchacích ciest (obr. 3). Sila ataku kašľa v expíriu bola z LF aj TB oblasti



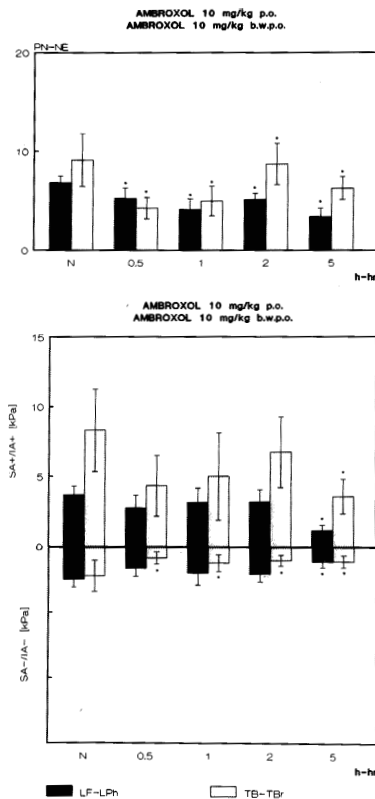
Obr. 2. Zmeny frekvencie kašľa (PN.min⁻¹) a sily maximálneho nárazu kašľa v expirácii (SMN⁻) a v inšpirácii (SMN⁺) po i.p. podaní ambroxolu.

Fig. 2. Changes in the frequency of cough (NE.min⁻¹) and the intensity of maximal cough efforts during expiration (IME⁻) and inspiration (IME⁺) after i.p. administration of ambroxol.

štatisticky významne redukovaná iba v 5. h od podania látky. Inspiračná zložka sily ataku kašľa bola štatisticky významne ovplyvnená najmä z TB oblasti. Sila maximálneho nárazu kašľa v inšpirácii bola signifikantne znížená len z TB oblasti dýchacích ciest (obr. 4). Celkový pokles kašľových parametrov bol 37,04 %.

Porovnaním percentuálneho poklesu celkových kašľových parametrov ambroxolu s kodeínom, dextrometorfánom a dropropizínom (obr. 5) sa zistilo, že ambroxol podaný i.p. svojim antitusickým účinkom mierne prevýšil efekt dextrometorfánu aj dropropizínu, nedosiahol však účinku kodeínu. Antitusický účinok ambroxolu po p.o. podaní bol o niečo vyšší ako pri dropropizíne.

Na obrázku 6 je znázornená reakcia hladkosvalových preparátov morčáta po podaní ambroxolu v podmienkach in vitro. Ambroxol významne neovplyvnil kontrakciu vyvolanú karbacholom v tracheálnom hladkom svaly aj v pľúcnom prúžku. V prípade, že kontrakcia hladkého svaly bola vyvolaná histamínom, ambroxol štatisticky významne relaxoval tracheálny hladký sval morčáta po podaní v koncentrácii 10⁻⁴ mol/l. Kým hladkosvalový preparát pľúc bol signifikantne relaxovaný už v koncentráciách 10⁻⁵–10⁻⁴ mol/l (obr. 6).



Obr. 3. Zmeny počtu nárazov (PN) a sily expiračného (SA⁻) a inšpiračného (SA⁺) ataku kašľa po podaní ambroxolu per os.

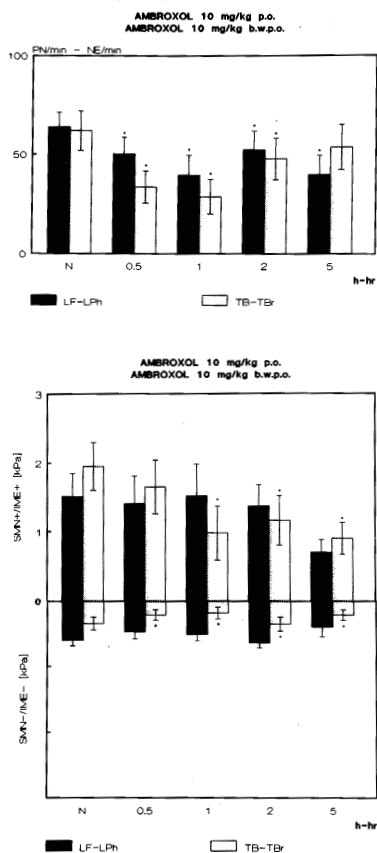
Fig. 3. Changes in the number of cough efforts (NE) and the intensity of cough attacks during expiration (IA⁻) and during inspiration (IA⁺) induced by p.o. administration of ambroxol.

Diskusia

Mechanizmy zúčastňujúce sa na očiste bronchiálnej sliznice u človeka sa skladajú z mukociliárnej očisty a očisty kašľom. Pri mukociliárnej očiste má podstatnú úlohu stav bronchiálnej sliznice a reológia spúta (Korpáš a Nosálová, 1991; Bánovčin a spol., 1995).

Ambroxol je látka, ktorá svojimi sekretomotorickými a sekretolytickými účinkami zasahuje do patologických procesov prebiehajúcich na porušenej sliznici dýchacích ciest a vytvára predpoklady pre obnovu normálnych funkcií dýchacích ciest (Mazák, 1993).

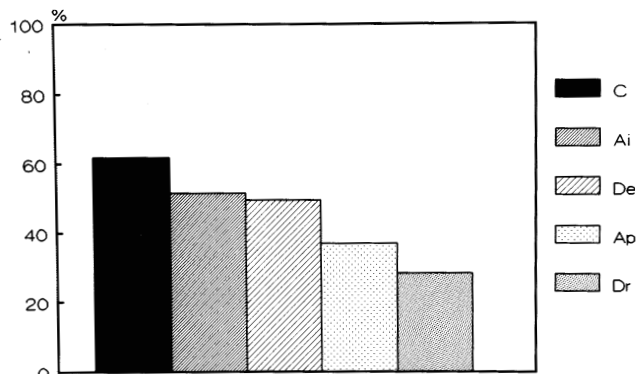
Z literatúry je známe, že ambroxol má vplyv na intenzitu a frekvenciu kašľa u potkanov (Püschmann a Engelhorn, 1978). Keďže podľa Korpáša a Nosálovej (1991) potkan nie je vhodný na sledovanie antitusickej aktivity látok, rozhodli sme sa sledovať v našich podmienkach účinok ambroxolu na mechanicky vyvolaný kašeľ u mačky. Mačka je najvhodnejšia na modelovanie kašľového reflexu, a teda aj na hodnotenie antitusickej účinnosti látok v experimentálnych podmienkach. Na pokusy sme použili neanestézované zvieratá, čím sme eliminovali vplyv anestetika na kašľový reflex. Z našich výsledkov vyplýva, že ambroxol má výraznú antitusickú aktivitu (pokles kašľo-



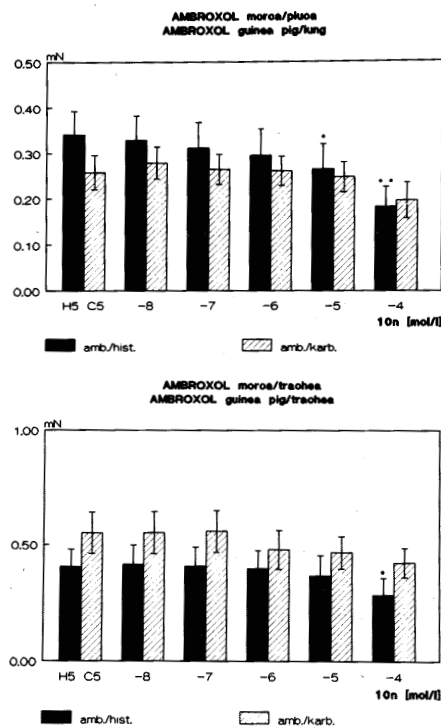
Obr. 4. Zmeny frekvencie kašľa ($\text{PN}\cdot\text{min}^{-1}$) a v inspiácii (SMN^+) a v expirácii (IME^-) po podaní ambroxolu per os.
Fig. 4. Changes in the frequency of cough ($\text{NE}\cdot\text{min}^{-1}$) and the intensity of maximal cough during expiration (IME^-) and inspiration (IME^-) after p.o. administration of ambroxol.

vých parametrov o 51,6 %) po i.p. podaní. Tento efekt bol nižší v porovnaní s antitusickým účinkom narkotického antitusika — kodeínu (pokles o 61,8 %). Svojím účinkom však prevýšil antitusickú aktivitu v klinickej praxi široko používaných antitusických látok dextrometorfánu aj dropropizínu. V snahe čo najviac sa priblížiť podmienkam ľudskej medicíny sme podávali ambroxol aj perorálne. Parametre kašľa boli signifikantne redukované (pokles o 37,04 %).

O ambroxole je známe, že k jeho základným farmakologickým účinkom patrí mukolytický účinok, ktorý dosahuje štiepením hlienových vlákien a redukciovú viskozity hlienu. Sekretolytický účinok dosahuje stimuláciou serózných žľazových buniek, čím sa zvyšuje produkcia serózných sekrétov. Nevedie však k nadmernej tvorbe sekrétu, ktorá by vyžadovala odsávanie. Jeho sekretomotorické pôsobenie spočíva v stimulácii ciliárneho epitelu a pohybu cilií (Korpáš a Nosálová, 1991). Ambroxol ovplyvňuje aj tvorbu, resp. obnovu sekrécie pľúcneho surfaktantu v pľúcnych alveolách. Zvýšená tvorba pľúcneho surfaktantu modifikuje vrstvu sekrétov, ktoré pokrývajú epitel dýchacích ciest, a tým znižuje účinok dráždivých stimulov na úrovni receptorov (Mazák, 1993). Z výsledkov sledovaní Mellila a Coccu (1986) vyplýva, že ambroxol významne znižuje hyperreaktivitu bronchov. Ambroxol má aj schop-



Obr. 5. Porovnanie antitusickej účinnosti kodeínu (C), ambroxolu i.p. (A_i), dextrometorfánu (De), ambroxolu p.o. (A_p) a dropropizínu (Dr).
Fig. 5. Comparison of the antitussive activity of codeine (C), ambroxol i.p. (A_i), dextrometorphane (De), ambroxol p.o. (A_p) and dropropizine (Dr).



Obr. 6. Relaxačný vplyv ambroxolu na hladký sval pľúc a tracheálny hladký sval morčáka (kontrakcia vyvolaná karbacholom (C5), resp. histamínom (H5) v koncentrácii 10^{-5} mol/l). Signifikantnosť sa vypočítala podľa Studentovho t-testu (jedna bodka 5 %, dve bodky 1 %).
Fig. 6. The relaxant activity of ambroxol on guinea pig smooth muscles of lung and trachea (contraction induced by carbachol (C5) resp. histamine (H5) in the concentration 10^{-5} mol/l). Statistical significance was calculated according to Student's t-test (one point 5 %, two points 1 %).

nosť ovplyvniť Na^+ -kanál a vyvolať lokálne anestetický účinok. Je známe, že zvyšuje obsah gamaglobulínov v spúte, ktoré sú dôležité hlavne pre lokálnu obranu proti infekcii (Mazák, 1993). Predpokladáme, že komplexné pôsobenie ambroxolu na rôznych úrovniach sa môže zúčastňovať aj na jeho antitusickej aktivite.

Literatúra uvádza, že v experimentoch nebol dokázaný bronchodilatačný účinok (Kriška, 1991). V našich podmienkach sme však zistili, že ambroxol má schopnosť vyvolať signifikantnú relaxáciu hladkých svalov dýchacích ciest, ktoré boli kontrahované histamínom. Neovplyvní však kontrakciu vyvolanú karcholom. Fakt, že ambroxol má schopnosť ovplyvniť bronchokonstrikciu, potvrdzujú aj poznatky Dorrowa a Weiss (1988), ktorí zistili pozitívnu interakciu kombinácie ambroxolu s teofylínom v skupine pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Táto kombinácia bola výrazne účinnejšia z hľadiska bronchodilatačného účinku teofylínu a jeho stimulačnej aktivity na mukociliárny transport bronchiálneho sekrétu.

Záverom možno konštatovať, že ambroxol má výraznú antitussickú aktivitu aj bronchodilatačný účinok.

Literatúra

Bánovčín P.: Zmeny reaktivity hladkých svalov dýchacích ciest v patologických podmienkach. Kandidátska dizertačná práca. Martin, JLF UK 1983.

Bánovčín P., Fedor M., Jakušová L., Rösslerová V., Mikler J., Nosál S.: The effects of treatment with inhaled be bronchial responsiveness in asthmatic children. S. 39—40. Abstracts of VIIIth Slovak-Poland Vojtek-Rudnik Days of Pediatric Pulmonology. Rabka 1995.

Bianchi M., Mantovani E., Erroi A., Dinarello C.A., Ghezzi P.: Ambroxol inhibits interleukin 1 and tumor necrosis factor production in human mononuclear cells. Agents Actions, 31, 1990, s. 275—279.

Červenka J.: Základy štatistiky. Martin, Osveta 1975.

Dorrow P., Weiss T.: Beeinflussung der mukociliären Clearance durch die Kombination Theophyllin mit Ambroxol sowie durch Ambroxol in einer Monotherapie. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 38, 1988, č. 6, s. 428—430.

Korpáš J., Nosálová G.: Farmakoterapia kašľa. Martin, Osveta 1991, 336 s.

Kriška M.: Ambroxolum. Remedia, 1—2. 1991, s. 32—36.

Mazák J.: Ambrosan. Praha, Pro. Med. Cs. a.s. 1993, s. 17—19.

Mellilo G., Cocco G.: Ambroxol decreases bronchial hyperreactivity. Europ. J. Resp. Dis., 69, 1986, s. 316—320.

Püschmann S., Engelhorn R.: Pharmakologische Untersuchungen über eine Substanz mit antitussiven und atmungsanregenden Eigenschaften. Arzneim.-Forsch., 28, 1978, s. 889—899.

Renovanz K.D.: Ergebnisse einiger klinisch-pharmakologischer Untersuchungen mit Ambroxol (NA 872). Arzneim.-Forsch. (Drug Res.), 25, 1975, č. 4.

Štrápková A., Nosálová G., Bánovčín P., Giačová D.: Zmeny reaktivity hladkého svalu dýchacích ciest po expozícii toluénu. Stud. Pneumol. Phthiseol., 55, 1995, č. 4, s. 263—272.

Wilcoxon F., Wilcox R.A.: Some rapid approximate statistical procedures. New York, Lederle Laboratory Division of Americal Cyanamid Co. Pearl River 1964, 60 s.

Do redakcie došlo 17.9.1996.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Chrobák L. a spol.: Propedeutika vnútorného lekárství. Grada Publ., 1997, A5, 67 obrázkov, 3 tabuliek, 195 strán.

Význam propedeutiky vo vnútornom lekárstve netreba zdôrazňovať. V propedeutike sa prihliada na skúsenosti každého lekára, lekárskej školy — a to vždy v prospech pacienta. Preto je dobré poznať viac pohľadov, najmä pokiaľ ide o dlhoročné skúsenosti školy skúsených internistov, k akej patria aj autori predloženej publikácie. Kniha vychádza na podklade vysokoškolských skript, ktoré od roku 1976 vyšli tlačou už 9-krát.

Autori používajú osvedčenú schému postupu pri vyšetrení pacienta. Na prvom mieste je to anamnéza, ďalej základné fyzikálne vyšetrovacie metódy a vyšetrenie celkového stavu pacienta. Potom vyšetrenie hlavy, krku, hrudníku (pľúcne syndrómy, vyšetrenie srdca), vyšetrenie brucha (pečeň, žľezky, slezina), urogenitálny systém, pohybový systém, vyšetrenie obvodových ciev a miaz-

gových uzlín. Dôležitú kapitolu tvorí formulácia normálneho fyzikálneho nálezu.

Po obsahovej stránke je text hutný, obsažný, zahŕňa celú šírku problematiky, nemožno z neho nijakú časť prehliadnúť. Text je písaný jasne a zrozumiteľne, didakticky na vysokej úrovni.

Po formálnej stránke autori využívajú typy písma na zvýraznenie dôležitých informácií, čím zvyšujú percepciu poznatkov pri prvom prečítaní. Veľmi vhodné je uvádzanie fyziologických (patofyziologických) podkladov opisovaného javu.

Kniha je určená všetkým lekárom prvého kontaktu, ktorí prvýkrát formulujú fyzikálny nález u pacienta, ale aj internistom a ďalším lekárom, pre ktorých je návodom, ako vyťažiť z prvého kontaktu s pacientom maximum informácií v prospech pacienta. Odporúčam knihu do pozornosti aj študentom medicíny, pre ktorých by to mala byť základná a povinná študijná literatúra.

M. Bernadič