

mukociliárny transport vedie k opakovaným bakteriálnym infekciám v dolných dýchacích cestách, vedúcim k rozvoju dysregulovaného zápalu, poškodenia tkaniva, až bronchiektáziám. Stáza hlienu v sinonazálnych dutinách podobne vytvára prostredie pre chronický zápal a infekciu (4).

Funkcia riasiniek a mukociliárneho klírensu môže byť ovplyvnená primárne alebo sekundárne. Primárnu príčinu predstavuje vrodené, geneticky podmienené ochorenie, zväčša na podklade autozomálne recesívneho vzorca prenosu, primárna ciliárna dyskinéza (PCD). Sekundárne funkciu riasiniek ovplyvňujú mnohé vnútorné a vonkajšie faktory, vyvolávajúce zmeny v mikrociliárnom prostredí. Frekvencia kmitania riasiniek sa tak môže meniť v reakcii na zmeny fosforylácie cieľových proteínov, koncentrácie intracelulárneho vápnika, kyslíka, zmeny teploty a pH, hĺbku a viskozitu povrchovej tekutiny dýchacích ciest, mechanické faktory, vystavenie polutantom, cigaretovému dymu, mikroorganizmom či rôznym zápalovým mediátorom a oxidačnému stresu (5–11). Riasinkovú motilitu môžu narušiť aj bežné respiračné patogény – baktérie ako *Streptococcus pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* produkujú virulénne faktory, ktoré tlmia pohyb riasiniek, podobne aj mykotoxíny niektorých húb. Respiračné vírusy, vrátane rinovírusov, vírusov chrípky či koronavírusov, znižujú motilitu riasiniek a expresiu génov potrebných na ciliogenézu (1). Následkom toho môže po vírusovej infekcii pretrvávajúť znížená ciliárna aktivita aj niekoľko týždňov, čo sa klinicky prejavuje pretrvávajúcim kašľom alebo nádchou.

Na funkciu ciliárneho aparátu majú v neposlednom rade vplyv aj farmakologické látky, najmä ak sú aplikované lokálne. Tento účinok sa netýka iba samotných liečiv, ale aj pomocných látok, ako sú konzervačné činidlá a látky podporujúce absorpciu. Zvýšenie absorpcie je často dosahované za cenu narušenia integrity epitelu, čo spôsobuje poškodenie slizničného tkaniva, lokálne podráždenie a zníženie frekvencie kmitania pohyblivých riasiniek (cilioinhibíciu) alebo úplné zastavenie ich pohybu (ciliostázu). Ukázalo sa, že množstvo konzervačných látok a látok zvyšujúcich absorpciu, ktoré sa v súčasnosti používajú, spôsobuje ciliostázu, ktorá môže

byť ireverzibilná, dokonca aj po odstránení liečiva a jeho washout-e z epitelu (11, 12). Na posúdenie týchto komplikácií sú potrebné testy všetkých liečiv a ich pomocných látok realizované na riasinkovom epiteli *in vitro*. Vzhľadom na ochranné a regeneračné vlastnosti respiračného epitelu všeobecne platí, že ak skúmaná látka nemá žiaden alebo má len slabý účinok *in vitro*, považuje sa za bezpečnú na použitie, pretože jej účinky sú *in vivo* spravidla menej výrazné. Okrem toho môže byť účinok akejkoľvek lokálne aplikovanej látky *in vivo* maskovaný absorpciou z apikálneho povrchu do krvného obehu alebo zriedením v povrchovom hliene dýchacích ciest (11).

Farmakologickému ovplyvneniu frekvencie kmitania riasiniek a funkcie mukociliárneho transportu sa v posledných dekádach venuje rastúca pozornosť. Čoraz viac štúdií potvrdzuje, že liečivá, a najmä topicky aplikované, môžu významne modifikovať ciliárnu aktivitu (11). Z toho vyplýva, že ciele zložená medikamentózna liečba s ohľadom na jej účinky na mukociliárny klírens môže napomôcť zníženiu rizika respiračných komplikácií a zlepšeniu klinických výsledkov u pacientov.

Uvedený prehľad sa zaoberá vplyvom liečiv, bežne používaných v každodennej klinickej praxi pri liečbe respiračných ochorení, na mukociliárny klírens. Zameriava sa na hodnotenie dostupných experimentálnych a klinických poznatkov o tom, ako tieto liečivá ovplyvňujú funkciu pohyblivých riasiniek a účinnosť mukociliárneho transportu. Jednotlivé podkapitoly reflektujú rozdiely v mechanizme účinku, spôsoboch podania a ich potenciálnych dôsledkoch pre klinickú prax.

Antiinfektíva

Lokálne antiinfekčné liečivá tvoria neoddeliteľnú súčasť liečby respiračných ochorení, predovšetkým tých s chronickým alebo recidivujúcim priebehom. V pediatrickej aj všeobecnej praxi sa najčastejšie aplikujú vo forme nosových kvapiek, masť alebo inhalčných roztokov. Popri primárnom antimikrobiálnom účinku môžu niektoré z týchto látok sekundárne ovplyvniť aj funkciu pohyblivých riasiniek, a tým aj efektivitu mukociliárneho klírensu (12, 13).

V bežnej klinickej praxi sa lokálna antibiotická liečba infekcií horných dýchacích ciest využíva predovšetkým pri kolonizácii alebo opakovaných infekciách spôsobených *Staphylococcus aureus*, vrátane multirezistentných kmeňov (MRSA). V týchto prípadoch sú k dispozícii kombinované antibiotické prípravky obsahujúce neomycín a bacitracín, ktoré sa aplikujú lokálne vo forme nazálnych kvapiek. Experimentálne modely preukázali, že bacitracín má významný ciliostimulačný účinok a zároveň chráni ciliárnu funkciu pred inhibíciou spôsobenou stafylokokovým enterotoxínom B (13). Neomycín samostatne nepreukázal významný vplyv na pohyb riasiniek (13), no jeho kombinácia s bacitracínom môže mať klinický benefit najmä tam, kde je potrebná simultánna eradikácia patogénu a podpora mukociliárneho klírensu.

V špecifickjších klinických situáciách, najmä u pacientov s cystickou fibrózou, sa pri liečbe chronických respiračných infekcií používajú antibiotiká určené na inhalačné podanie. Medzi najčastejšie využívané patrí tobramycín a kolistimetát sodný (kolistín), podávané formou nebulizácie (14). Tieto liečivá sú zamerané najmä na eradikáciu *Pseudomonas aeruginosa*, pričom dostupné experimentálne štúdie naznačujú, že nemajú vplyv na aktivitu ciliárneho aparátu (12). Ich priaznivý bezpečnostný profil z hľadiska mukociliárneho klírensu teda podporuje ich použitie aj v dlhodobých liečebných režimoch.

Antiastmatická

Liečba bronchiálnej astmy a ďalších obštrukčných ochorení dýchacích ciest je založená na dvoch hlavných skupinách liečiv. Prvou sú lieky určené na dlhodobú kontrolu ochorenia, najmä inhalačné kortikosteroidy (ICS) a dlhodobo pôsobiace β_2 -agonisty (LABA), druhou skupinou sú úľavové lieky ako krátkodobo pôsobiace β_2 -agonisty (SABA) a anticholinergiká. V klinickej praxi sú tieto liečivá dostupné prevažne vo forme inhalátorov a nebulizačných roztokov.

V experimentálnych podmienkach salmeterol, predstaviteľ LABA, a budezonid, inhalačný kortikosteroid, preukázali pri dlhodobom podávaní pozitívny vplyv na aktivitu riasiniek. Predpokladá sa, že salmeterol pôsobí priamou stimuláciou β_2 -adrenergických receptorov, za-