

Jaké dýchání, takový život

II. část: Proč nejsou všechna mukolytika stejná?

Společnost Angelini Pharma uspořádala koncem ledna 2023 seminář Aktuality v léčbě respiračních onemocnění. Důležité informace z první části věnované chronickým plicním onemocněním jsme přinesli v minulém čísle. V druhé části semináře se profesor Clive Page věnoval patogenezi, rizikovým faktorům a terapeutickým intervencím u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) zejména z pohledu ovlivnění bronchiální hypersekrece a významu mukolytik.

Frekventní chronická bronchitida jako prediktor zhoršení plicního zdraví

Profesor Page se věnoval především akutním exacerbacím chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN). V úvodu připomněl patogenezi CHOPN, v níž hraje významnou roli cigareto-
vý kouř a vzdušné polutanty, které mohou v plicích vyvolat chronickou zánětlivou odpověď. Současně dochází k vzestupu počtu neutrofilů, k aktivaci alveolárních makrofágů a k produkci prozánětlivých cytokinů. Jde o chronický zánětlivý proces, který v důsledku uvolňování proteáz vede k nevratnému poškození tkáně. Proto je nutné co nejdříve ovlivnit zánětlivou složku procesu. „Kuřáci však chodí k lékaři pozdě a často popírají onemocnění, a především jakoukoli souvislost s kouřením,“ uvedl profesor Page.

predikují zhoršení plicních funkcí u CHOPN. Podle práce uveřejněné v roce 1998² má podstatný vliv počet exacerbací v uplynulém roce, každodenní produktivní kašel (sputum) a snížená kvalita života. U pacientů s častými exacerbacemi se zhoršuje FEV₁ (jednovteřinová usilovná vitální kapacita) v průběhu čtyř let. Častým exacerbacím je přičítáno 25% snížení FEV₁. Proto je nutné ovlivnit i mírné, lehké exacerbace a terapeuticky zasáhnout co nejdříve.

inzerce

Faktory ovlivňující CHOPN

Studie Fletchera uveřejněná již v roce 1977¹ hovoří o tom, že existuje korelace mezi kouřením, délkou jeho trvání a výskytem CHOPN. Zanechání kouření může plicní funkce částečně obnovit. V současnosti je již prokázáno, že stejně jako kouření ovlivňuje výskyt plicních onemocnění i inhalace znečištěného vzduchu.

Při standardizaci pacientů podle doporučení GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Globální iniciativa pro CHOPN) je patrné, že k poklesu plicních funkcí dochází již u stadií CHOPN 1 a 2 podle GOLD. K pneumologům však pacienti přicházejí v pozdějších stadiích se značně sníženými plicními funkcemi. Jsou známy faktory, které

Význam bronchiální hypersekrece

Chronická hypersekrece hlenu koreluje s průběhem CHOPN. Copenhagen City Heart Study Group prokazuje,³ že zhoršení FEV₁ probíhá paralelně s hospitalizacemi. Byla publikována řada dalších studií o prevalenci zvýšené sekrece hlenu v průběhu života a jejím vlivu na exacerbace a funkce plic, což jsou především případy perzistentních kuřáků. Hypersekrece hlenu po expozici kouři a znečištěnému vzduchu je u pacientů s chronickou bronchitidou spojena se snížením FEV₁ v důsledku chronických zánětlivých změn.

Studie Lahousse z roku 2017⁴ poukazuje na skutečnost, že pravidelně recidivující a chronické bronchitidy zkracují přežití.

V uplynulém desetiletí byl objasněn význam složení hlenu, jeho fyzických vlastností a způsob, jakým dochází k jeho kumulaci v dýchacích cestách. Hromadění hlenu vede k obstrukci dýchacích cest, způsobuje kašel. Hlen je prostředím tvorby biofilmu, tedy prostředím vhodným pro kolonizaci a proliferaci bakterií. U kuřáků je produkováno více hlenu, což představuje dobrý důvod k zanechání kouření. Od roku 1994 je známo, že u lidí, kteří přestali kouřit a nekouří, se plicní funkce nadále nezhoršují. U mnoha pacientů však jde o environmentální problém a všichni lidé si nemohou vybrat, kde budou žít. CHOPN se stává opravdu velkým celosvětovým problémem.

Možné intervence u časně CHOPN:

- ukončení kouření,
- symptomatická bronchodilatační léčba,
- tělesná aktivita,
- léčba infekcí/exacerbací,
- užití mukolytik, například erdosteinu.

Role mukolytik se zaměřením na erdostein

K dispozici je řada již velmi známých léků, z nichž například erdostein je velice zajímavý. Jde o proléčivo, které otevírá cestu pro aktivní metabolit MET1. Erdostein byl sledován u pacientů s akutní bronchitidou, ale bylo zjištěno, že v dlouhodobé léčbě má pozitivní vliv i na pacienty s CHOPN. Erdostein je registrován jako mukoaktivní látka a mnohé studie říkají, že tato látka zlepšuje fyzikální vlastnosti hlenu, který působí všechny již dříve zmíněné patologické procesy.

Erdostein a N-acetylcystein (NAC) mohou snížit množství hlenu. Od devadesátých let je známo, že po čtyřech dnech léčby se snižuje tvorba hlenu, přičemž erdostein působí rychleji než NAC. Erdostein (oproti kontrolní skupině) snižoval riziko exacerbací. Erdostein významně snižuje zánět v dýchacích cestách, mírní příznaky CHOPN a prodlužuje čas do první exacerbace;⁵ v porovnání se samotnou standardní léčbou zlepšuje funkci plic.

Metaanalýza 10 studií⁶ na základě publikovaných prací prokazuje jasný klinický benefit erdosteinu, je-li přidán do léčebného schématu pacientů s chronickou bronchitidou a CHOPN oproti kontrolní skupině.

K progresi zhoršování FEV₁ u pacientů s CHOPN vede zhoršování tíže akutních exacerbací, k nimž zpravidla dochází při neléčené CHOPN v průběhu času (natural history of COPD). Těžké exacerbace mohou vést k předčasnému úmrtí.⁷ Mnoho studií prokazuje vliv erdosteinu na snižování četnosti akutních exacerbací CHOPN. Podle Kirhama a kol. může oxidativní stres přispívat ke vzniku CHOPN⁸ i k systémovému zánětu a poškození dalších tkání.

Studie Roberta Dal Negra⁹ prokázala, že erdostein významně redukuje koncentraci 8-isoprostanu jako biomarkeru oxidativního stresu a jeho efekt se prohlubuje v čase.

Erdostein má také protizánětlivý účinek. Podle další práce kolektivu Roberta Dal Negra¹⁰ erdostein snižuje koncentraci interleukinu 8, který patří k hlavním prozánětlivým cytokinům zánětlivé odpovědi u pacientů s CHOPN, což vede i ke snížení aktivity neutrofilů v plicní tkáni.

Erdostein působí synergicky s antibiotiky, což bylo prokázáno několika studiemi. Bakteriální infekce (vyvolané například hemofily, moraxellou a pseudomonádou) produkují biofilm, který chrání mikroorganismy před průnikem antibiotik do jejich mikroprostředí. To vysvětluje perzistenci exacerbací a jejich rezistenci vůči léčbě.

Arianna Pani se svým týmem prokázala, že erdostein zlepšuje antimikrobiální působení antibiotik proti bakteriím v biofilmu.¹¹ V práci, jejíž výsledky byly uveřejněny v roce 2022, byla u meticilin-rezistentních stafylokoků zkoumána antibiotika vankomycin a linezolid; u meticilin-senzitivních stafylokoků levofloxacin a amoxicilin-klavulanát. Přidání erdosteinu, který narušuje produkci biofilmu, k antibiotické terapii významně zlepšilo její účinnost. Tuto vlastnost nemá NAC, který je nutné užívat minimálně v odstupu dvou hodin od podání antibiotika, protože volná thiolová skupina NAC antibiotika inaktivuje.

Význam časně diagnózy CHOPN

Je velice důležité stanovit diagnózu CHOPN co nejdříve. Počáteční mírnější exacerbace (tvoří 78 % všech exacerbací) probíhají často bez povšimnutí a k pneumologům se tito pacienti nedostanou. Podle Laury Labonté¹² přibližně u 21 % pacientů ve věku 40 let a starších, kteří alespoň 20 let kouří, jsou spirometricky prokazatelné známky CHOPN. Alarmující je, že pouze 30 % z nich bylo dříve diagnostikováno.

Studie RESTORE

Klíčový koncept podle doporučení GOLD představuje léčba všech exacerbací. Randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie RESTORE, k jejímž řešitelům patřil i profesor Page,¹³ sledovala po dobu 12 měsíců 528 pacientů v 47 centrech 10 evropských zemí.

Erdostein snížil o 25 % počet exacerbací v porovnání s placebem. V podskupině pacientů s mírnými exacerbacemi došlo k téměř 60% redukci počtu exacerbací za rok. „To znamená, že když pacienty zachytíme včas a léčíme je, podaří se nám o 60 % snížit pravděpodobnost, že se posunou k těžšímu průběhu exacerbací,“ komentoval výsledek studie profesor Page.

Většina studií, které se zabývají exacerbacemi, bere exacerbaci jako číslo bez zohlednění, jak dlouho trvá. Pacienti však vnímají i délku exacerbace. Ve studii RESTORE byla sledována i délka exacerbací: délka všech exacerbací se při léčbě erdosteinem snížila téměř o jednu čtvrtinu (24,6 %) oproti placebu (9,5 dne vs. 12,6 dne). Podobné výsledky byly pozorovány i v podskupině lehkých i středně těžkých až těžkých exacerbací. Při dlouhodobém podávání erdosteinu nebyl zjištěn významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků oproti placebu. Studii opustilo 1,3 % pacientů léčených erdosteinem a 2,1 % pacientů na placebu.

Post hoc analýzy studie RESTORE

Post hoc analýza 1 studie RESTORE¹⁴ jejíž výsledky byly uveřejněny v roce 2019, hodnotila u 254 pacientů ve stadiu GOLD 2 (FEV₁: 50–79 % náležitých hodnot) počet exacerbací za rok. U pacientů léčených erdosteinem došlo k 47,0 % redukci počtu exacerbací v porovnání s placebem. To znamená, že se při léčbě erdosteinem snižuje počet exacerbací, délka jejich trvání a prodlužuje se doba do další exacerbace. U subpopulace se stadiem GOLD 2 se zkrátila doba trvání exacerbace o 26 % oproti placebu (9,1 dne vs. 12,3 dne), současně se zvýšil počet dní bez exacerbace, a to o 51 za rok v porovnání s placebem. Počet exacerbací za rok byl snížen léčbou erdosteinem i u pacientů léčených inhalačními kortikosteroidy (IKS) a výsledky se nelišily od těch nemocných, kteří léčbu IKS neměli. To znamená, že efekt erdosteinu je nezávislý na léčbě IKS.

Post hoc analýza 2 studie RESTORE¹⁵ sledovala tytéž pacienty jako post hoc analýza 1. Cílem bylo zjistit počet exacerbací, vliv erdosteinu na spotřebu steroidů/IKS a antibiotik a zhodnotit celkový zdravotní stav/kvalitu života.

Bylo pozorováno 30 % snížení počtu pacientů léčených erdosteinem, kteří měli exacerbace, oproti placebu, což potvrzuje předchozí analýzu, že erdostein má výrazný vliv na snížení počtu exacerbací.

Počet dnů, kdy bylo nutné podávat kortikosteroidy, se snížil (11,4 dne vs. 13,3 dne) a dávka kortikosteroidů, které museli tito pacienti užívat, byla redukována (251,9 mg vs. 320,5 mg, tj. 27,4 % snížení) u pacientů, kterým byl k jejich standardní léčbě přidán erdostein.

Taktéž se o 16,8 % snížila spotřeba antibiotik, což je v době narůstající antibiotické rezistence dobrou zprávou.

Podle dotazníku zjišťujícího kvalitu života (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) se oproti placebu zlepšila kvalita života. Erdostein byl spojen u 11,1 % pacientů s mírnými exacerbacemi se zlepšením zdravotního stavu

(ve skupině placebo u 6,3 % pacientů). Významnější rozdíl byl u pacientů s těžkými exacerbacemi (28,5 % vs. 7,2 %).

Jsou všechny mukooaktivní látky stejné?

V jedné studii byly zkoumány erdostein, karbocystein a NAC se závěrem, že všechny tři látky redukovaly riziko exacerbací.¹⁶ Avšak u pacientů užívajících NAC došlo ke zvýšení počtu infekcí dýchacího ústrojí, což bude předmětem dalšího zkoumání. Závěrem lze na základě této analýzy říci, že erdostein má z hlediska bezpečnosti a účinnosti příznivější data než NAC a karbocystein.

Uvedené informace o mukolytikách jsou podpořeny evidencí GOLD. V doporučeních se píše, že erdostein je lékem volby u CHOPN a je účinný u všech pacientů bez ohledu na léčbu IKS.

Profesor Page zmínil, že k nejprogresivnějším změnám plicních funkcí dochází při přechodu ze stadia GOLD 1 do stadia GOLD 2. Zhodnotit změny má nyní plánovaná pětiletá studie.

Závěrem své prezentace profesor Page zdůraznil význam co možná nejčasnější léčby CHOPN, kdy lze zpomalit progresi tohoto devastujícího plicního onemocnění.

Z diskuse

Lze nekuřáka s pozitivní rodinnou anamnézou poslat do screeningového programu na vyšetření LDCT?

Prof. Page: V současnosti takového pacienta nemůžeme odeslat do screeningového programu. Je ke zvážení, zda neindikovat pacienta s kašlem a pozitivní anamnézou k CT vyšetření pro pneumologickou indikaci.

Vyšetření CT doporučuje GOLD u pacientů s CHOPN, nikoli pouze ve screeningu. Nadneseně se říká, že CT je novým stetoskopem pneumologa. CT dává možnost posoudit fenotyp CHOPN, distribuci emfyzému, vyloučit deficienci α_1 -antitrypsinu, posoudit možnost zmenšení objemu plic resekčním výkonem (lung volume reduction surgery, LVRS), objasnit, zda příčinou dušnosti je hyperinflace, nebo redukce objemu, obezita atd. Kdy tedy provést CT?

Při přípravě screeningového programu jsme zvažovali radiační zátěž, která není zanedbatelná, proto provedení CT zvažujeme. LDCT (nízkodávková CT) nemůže nahradit

Profesor Clive Page, OBE, BSc, PhD, FSoB, FBPhS

- profesor farmakologie na King's College v Londýně
- ředitel Sacklerova institutu Plicní farmakologie King's College
- prezident Britské farmakologické společnosti

Hlavní výzkum profesora Pagea je zaměřen na farmakologii zánětu a respiračních onemocnění. Publikoval více než 250 odborných článků. Aktivně se věnuje zkoumání nových látek, zejména pro léčbu dýchacího systému.

V roce 2017 profesor Page obdržel titul Řád britského impéria (OBE) za zásluhy v oboru farmakologie.

plnohodnotné vyšetření pomocí HRCT (CT s vysokým prostorovým rozlišením), které provádíme třeba u lidí s CHOPN trpících emfyzémem atd. Pomocí CT vyšetřujeme pacienty, u nichž nejsme schopni dosáhnout terapeutických výsledků. GOLD doporučuje využívat CT v diferenciální diagnostice karcinomu plic.

Proč je cut-off screeningu karcinomu plic 20 balíčkoroků?

Prof. Page: Jde o vyvažování rizika a přínosu. V Japonsku vyšetřovali i nekuřáky, ale zjistili, že radiační zátěž převyšuje benefit.

Jakou pozici má erdosteín v léčbě CHOPN? Existuje biomarker, který by napověděl, že konkrétní pacient s CHOPN je kandidátem na léčbu erdosteínem?

Prof. Page: Zatím takovýto biomarker nemáme. Ze studie RESTORE jasně vyplývá, že pacienti s lehkými až středně těžkými exacerbacemi si vedli při léčbě erdosteínem nejlépe. V současnosti se na základě klinických studií doporučuje přidat erdosteín ke standardní léčbě. Cílem je léčit včas CHOPN či předcházet exacerbacím.

Erdosteín je možné podávat současně s antibiotiky a dalšími léčivými, u NAC je nutné dodržet dvouhodinový interval mezi aplikacemi. Proč?

Prof. Page: Erdosteín je prolečivo, které se metabolizuje na aktivní metabolit MET1 bez volné thiolové skupiny, jež je odpovědná za interakce a deaktivaci některých současně podaných léčivých přípravků s NAC. Proto je nutné podávat NAC minimálně s dvouhodinovým odstupem.

U erdosteínu nebyly pozorovány žádné nežádoucí interakce s léky, jež se obvykle užívají při respiračních infekcích

a chronické obstrukční plicní nemoci, jako je teofylin, bronchodilatancia, erytromycin, amoxicilin nebo sulfametoprim. Erdosteín potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klaritromycinu), čehož lze využít k terapeutickým účelům. Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem.¹⁷ Erdosteín lze tedy na rozdíl od NAC podávat současně s léky, které se používají v léčbě respiračních onemocnění, včetně steroidů, a to při perorálním podání i IKS.

Má erdosteín vliv na postcovidový syndrom kašle?

Prof. Page: Existují dvě studie (z Milána a z Ukrajiny), které ukazují, že erdosteín ovlivňuje postcovidový syndrom s kašlem.

Jak dlouho lze erdosteínem léčit?

Prof. Page: Ve většině studií jsou pacienti léčeni 7–10 dnů během akutní epizody bronchitidy či exacerbace. Ve studii RESTORE byli pacienti léčeni celý rok. Je ke zvážení, zda erdosteín podávat pacientům pravidelně, abychom zabránili tomu, že se dostanou z lehkého do středně těžkého stadia. Jsem přesvědčen, že to má smysl, protože tím zabráníme nutnosti podávání kortikosteroidů.

Proč je preskripční omezení Erdomeđu vázáno pouze na odbornost pneumologie?

Prof. Page: Erdomeď může předepisovat každý lékař v České republice kterékoliv specializace. Na receptu je nutno uvést „hradí pacient“. Úhrada z veřejného zdravotního pojištění je vázána na určité pneumologické indikace a erdosteín je hrazen jen tehdy, předepíše-li jej pneumolog.

MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645–1648.
2. Seemungal TA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–1422. doi: 10.1164/ajrccm.157.5.9709032.
3. Vestbo J, et al. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530–1535. doi: 10.1164/ajrccm.153.5.8630597.
4. Lahousse L, et al. Epidemiology and impact of chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2017;50:1602470. doi: 10.1183/13993003.02470-2016
5. Moretti M, et al. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation in hospitalized patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2319–2325. doi: 10.2147/COPD.S87091. eCollection 2015.
6. Cazzola M, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018;48:185–194.
7. Hillas G, et al. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1579–1586.
8. Kirkham P, et al. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2013;111:476–494.
9. Dal Negro RW, et al. Erdosteine enhances airway response to salbutamol in patients with mild-to-moderate COPD. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2:271–277.
10. Dal Negro RW, et al. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: a controlled study in current smokers with mild COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:304–308.
11. Pani A, et al. Erdosteine enhances antibiotic activity against bacteria within biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 2022 Mar;59:106529. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106529. Epub 2022 Jan 17.
12. Labonté LE, et al. Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease Contributes to the Burden of Health Care Use. Data from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:285–298.
13. Dal Negro RW, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017;50:1700711. doi: 10.1183/13993003.00711-2017
14. Calverley PMA, et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:2733–2744.
15. Calverley PMA, et al. The Effect of Maintenance Treatment with Erdosteine on Exacerbation Treatment and Health Status in Patients with COPD: A Post-Hoc Analysis of the RESTORE Dataset. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:1909–1920.
16. Rogliani P, et al. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019 May 27;20:104. doi: 10.1186/s12931-019-1078-y.
17. EMA. Erdomeď. Souhrn informací o přípravku. Datum revize textu: 1. 11. 2020’.