

Nové názory na použití mukolytik nejen u chronické obstrukční plicní nemoci

MUDr. Stanislav Kos, CSc.

Český občanský spolek proti plicním nemocem (ČOPN)

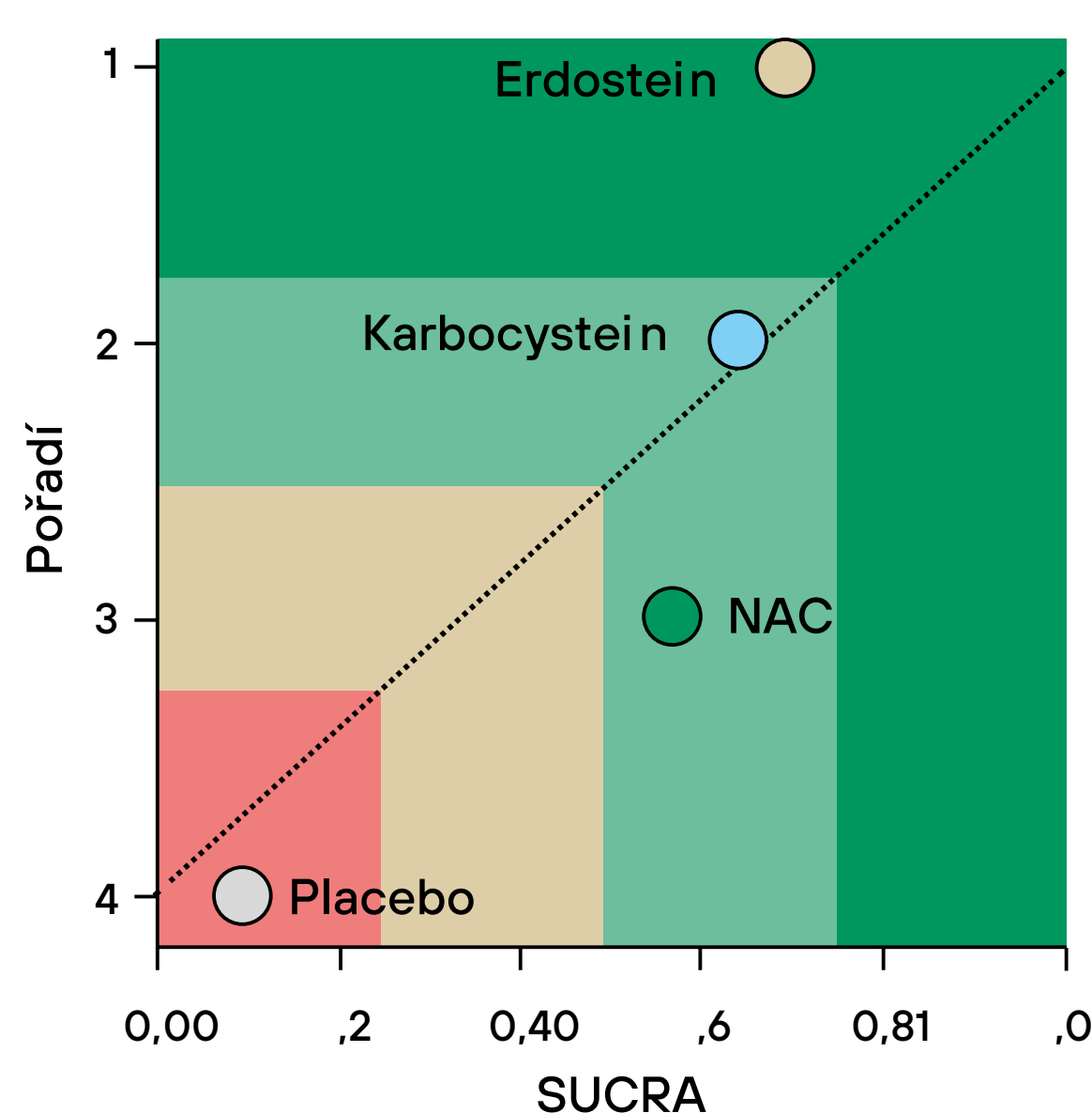
Souhrn: Název mukolytika se vžil jako obecný pojem pro skupinu léků, které mají normalizovat složení i objem bronchiálního sekretu a usnadnit jeho vykašlávání. Přehledové sdělení charakterizuje vlastnosti vybraných léků zařazovaných do této skupiny a uvádí nové poznatky o srovnání účinnosti a snášenlivosti mukolytik při léčbě chronické obstrukční plicní nemoci a jejích exacerbací. Zvláštní pozornost je věnována srovnání účinků erdosteinu, karbocysteinu a N-acetylcysteinu. Provedené meta-analýzy hodnotí z nich nejlépe erdostein. Observační studie hodnotící efektivitu erdosteinu u dvaceti pacientů s infekcí COVID-19 spojenou s pneumonií a závažným respiračním selháním naznačuje zlepšení kvality života a respiračních symptomů, konkrétně dušnosti a kašle.

Nejčastějším klinickým projevem CHOPN je pocit dušnosti. Pacienti s CHOPN často trpí kašlem a únavou. Základem léčby a podmínkou jejího úspěchu je odstranění vyvolávajících inhalačních rizik – hlavně kouření cigaret. Jednou složkou individualizované léčby podle fenotypů (f.) CHOPN je použití mukolytik, která jsou doporučována u častých fenotypů CHOPN: bronchitického f., f. frekventní exacerbace, f. překryvu CHOPN a bronchiektazií.

V současné době je věnovaná pozornost srovnání účinků tří často používaných mukolytik/antioxidačních látek při léčbě CHOPN (erdosteinu, N-acetylcysteinu a carbocysteinu).

Vzhledem k nejednotným důkazům vyplývajícím ze základních studií s mukolytiky/antioxidačními látkami hodnocenými u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a nedávné publikaci studie RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD) ¹ byla provedena metaanalýza s cílem porovnat účinnost a bezpečnost erdosteinu 600 mg/den, carbocysteinu 1500 mg/den a N-acetylcysteinu (NAC) 1200 mg/den u CHOPN ². Byla provedena párová a síťová metaanalýza k posouzení účinnosti erdosteinu, carbocysteinu a NAC na akutní exacerbace CHOPN (AECHOPN), délku trvání AECHOPN a hospitalizace. Hodnocen byl také výskyt nežádoucích příhod (AE). Metaanalýza ukázala následující pořadí účinnosti: erdostein > carbocystein > NAC. Pouze erdostein snížil riziko výskytu nejméně jedné AECHOPN a riziko hospitalizace z důvodu AECHOPN. Erdostein i NAC významně zkrátily délku AECHOPN. AE vyvolané erdosteinem, carbocysteinem a NAC byly mírné závažnosti a celkově dobře tolerované. Profil účinnosti a bezpečnosti mukolytik/antioxidačních látek vycházející z kvantitativní syntézy současné literatury hovoří ve prospěch podávání erdosteinu, carbocysteinu a NAC u pacientů s CHOPN, jak doporučuje poslední dokument (GOLD 2019). Podle současných důkazů je celkový profil účinnosti/ bezpečnosti erdosteinu lepší než u carbocysteinu a NAC ³.

V letošním roce byl publikován v renomovaném časopisu Annals of Internal Medicine (Impact Factor 19,315) přehled možností léčby AECHOPN ⁴, ve kterém autoři na základě rozsáhlého studia literatury zhodnotili účinnost různých způsobů léčby AECHOPN – přednostně kortikosteroidů a antibiotik a konstatovali, že mezi dalšími léky a zvláště mezi mukolytiky měl pouze erdostein dostatek důkazů pro to, aby byl považován za účinný. Do tohoto hodnocení nebyly ještě zahrnuté výsledky studie RESTORE, pokud by byly zahrnuté, hodnocení erdosteinu by bylo ještě lepší!



Erdostein je cysteinový derivát, prodrug aktivních metabolitů, u něhož byly prokázány některé výhodné aditivní vlastnosti. Snižuje adhezi gram pozitivních a gram negativních bakterií ke sliznici dýchacích cest a působí synergicky s antibiotickou terapií. Dále snižuje elasticitu a viskozitu hlenu. Normalizuje objem hlenu a nevede k hlenové hypersekreci, což je v rámci mukooaktivních látek výjimečné. Výsledky studie RESTORE ¹ prokázaly, že při dlouhodobém podávání erdosteinu v dávce 300 mg 2× denně došlo k poklesu počtu i délky trvání exacerbací CHOPN. Antibakteriální účinek erdosteinu byl potvrzen v českém registru ERICA ⁵. Potenciace účinku antibiotik spočívá v lepším průniku antibiotik do dýchacích cest a zvýšení jejich koncentrace ve sputu. Zvýšení klinické účinnosti u antibiotik bylo prokázáno ve studiích u amoxicylinu, klaritromycinu a ciprofloxacinu. Antiflogistický efekt spočívá ve zmírnění všech projevů zánětu, které v průduškách probíhají, jako je snížení nadměrného prokrvení sliznice, zklidnění a zmenšení jejího otoku, zprůchodnění dýchacích cest a obnovení citlivosti β2 adrenoreceptorů, což přináší zlepšení účinnosti inhalovaných bronchodilatačních léků.

Erdostein: možnosti jeho využití v léčbě pacientů s COVID-19

Antioxidační a protizánětlivá aktivita

- Metabolit I inhibuje ROS produkované neutrofily in vitro
- Metabolit I antagonizuje in vitro kouřem indukovaný pokles chemotaxe polymorfonukleárů
- Zvyšuje hladinu glutationu v plazmě a v bronchoalveolární sekreci

Erdostein má antioxidační účinky a patří mezi pro-GSH molekuly. V souvislosti s vyslovením hypotézy, že onemocnění COVID-19 je spojené s deficiencí GSH (glutathionu) byl zařazen do observační studie hodnotící efektivitu erdosteinu u dvaceti pacientů s infekcí COVID-19 spojenou s pneumonií a závažným respiračním selháním.

Studie se uskutečnila v dubnu 2020 na pracovišti prof. Santuse, který je vedoucím lékařem Plicního oddělení Univerzitní nemocnice Sacco v Miláně. Léčba erdosteinem (300 mg dvakrát denně) byla podávána 15 dnů po propuštění z nemocnice pacientům s řadou kardiovaskulárních a metabolických komorbidit. Po propuštění z nemocniční péče neměli žádnou léčbu na COVID-19, kterou měli po dobu hospitalizace, užívali pouze léky na svá chronická onemocnění + erdostein. Hodnocena byla kvalita života a dušnost, přičemž všechny hodnocené parametry se zlepšily statisticky významně

u pacientů s erdosteinem. U nemocných, kteří nedostávali erdostein, přetrvávaly příznaky jako únava a dušnost ještě dlouhou dobu po hospitalizaci a samozřejmě tím utrpěla jejich kvalita života. Po propuštění se ve skupině léčené 300 mg erdosteinu dvakrát denně výrazně zlepšily respirační symptomy, konkrétně dušnost a kašel, a to v době do 15 dnů po propuštění. U všech se zlepšila celková kvalita jejich života, hodnoceno podle dotazníků HRQoL. Ke klinicky významnému zlepšení došlo u 65 procent pacientů ⁶.

Literatura: **1.** Dal Negro, R.W. et al.: Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur.Respir.J. 50/4, 2017, 1700711. **2.** Cazzola M., Calzetta L., Page C., Rogliani P., Matera M.G.: Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. Pulm. Pharmacol.Therapeut.48, 2018, 185-194. **3.** 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. **4.** Dobler C.C. et al.: Pharmacologic therapies in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review with meta-analysis. Ann Intern Med. 2020; 172: 413-422. **5.** Kopřiva F.: Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013-2015 a erdosteinu, aneb co nám řekla „ERICA“. Vox Pediatr. 2017;1. **6.** Santus P.: Erdosteine study results and future perspectives. Symposium na XIV. JIK SVL ČLS JEP 18.9.2020 v Praze.

Kontakt na autora:
MUDr. Stanislav Kos, CSc., FCCP
Nad Úslavou 29, 312 00 Plzeň
E-mail: St.Kos@seznam.cz