

Rostoucí význam mukolytické léčby u pacientů s CHOPN

Vliv hleny na rozvoj CHOPN a význam mukolytické léčby byla hlavní témata sympozia, které uspořádala společnost Angelini Pharma v rámci společného XXIV. kongresu Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti a České pneumologické a ftizeologické společnosti (12.–14. června 2025, Štrbské Pleso). Tomuto setkání odborníků předsedali docent MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH, Bratislava, a docent MUDr. Pavol Pobeha, PhD., Košice. O problematice hovořili profesor Clive Page, King 's College, Londýn, a docent MUDr. Vladimír Koblížek, PhD., Hradec Králové.

Profesor Clive Page v přednášce Význam hleny u CHOPN (The importance of mucous in COPD) zdůraznil, že chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je heterogenní skupina onemocnění charakterizovaná chronickými respiračními symptomy (dušnost, kašel, produkce sputa a/nebo exacerbace) v důsledku abnormalit v dýchacích cestách (bronchitida, bronchiolitida) a/nebo v alveolech (emfyzém), které způsobují perzistentní, často progresivní obstrukci dýchacích cest.¹ V současnosti jde o třetí nejčastější příčinu úmrtí z celosvětového pohledu: na CHOPN ročně umírají 3 miliony z celkem 384 milionů pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí.

V současnosti je známo, že vznik a rozvoj CHOPN nejsou spojeny jen s kouřením, ale i se znečištěním ovzduší. Spouštěčem exacerbace CHOPN jsou bakteriální a virové infekce, pro něž představuje hlen živnou půdu. Hypersekrece hleny je tedy jedním z nej důležitějších nezávislých faktorů progresu CHOPN.

Role hlenových zátek ve studii COPDGene

Uzávěr dýchacích cest hlenovými zátkami vede k rychlému poklesu plicních funkcí, vysokému riziku infekcí a pneumonií, akutních exacerbací, hospitalizací, ke špatné kvalitě života a k vysoké mortalitě. Až 67 % pacientů s CHOPN má trvale přítomny hlenové zátky v dýchacích cestách po dobu jednoho roku a 73 % po dobu pěti let. Hypersekrece hleny vede k výraznému poklesu plicních funkcí (objem vzduchu vydechnutý během 1 sekundy usilovného výdechu následujícího po maximálním nádechu, FEV₁).

Multicentrická observační, prospektivní studie se 4 363 pacienty (COPDGene) prokázala, že během 5–10 let sledování byla přítomnost hlenových zátek spojena se zvýšenou mortalitou ze všech příčin, přičemž vyšší počet plicních segmentů s hlenovými zátkami se jevil jako negativní prediktivní faktor.² Subanalýzou studie

COPDGene se zjistilo, že riziko úmrtí ze všech příčin bylo významně zvýšené u pacientů ve stadiu GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 1 s ≥ 1 plicním segmentem okludovaným hlenovými zátkami (1,48; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,10–1,86; $p < 0,01$) ve srovnání s pacienty bez okluze. Pacienti ve stadiu GOLD 1 a s ≥ 3 okludovanými plicními segmenty měli významně vyšší riziko úmrtí (1,89; 95% CI 1,43–2,36; $p < 0,001$). U pacientů s 1–2 okludovanými plicními segmenty a u pacientů ve stadiu GOLD 2–4 nebylo zjištěno zvýšené riziko úmrtí. Analýza „Number Needed to Harm“ ukázala, že k jednomu zaznamenanému úmrtí bylo zapotřebí šesti pacientů s ≥ 3 okludovanými segmenty ve stadiu GOLD 1 ve srovnání s 26 pacienty ve stadiu GOLD 4.³ Včasnou diagnostikou CHOPN a zabráněním hypersekreci hleny lze tedy zvrátit nepříznivou prognózu pacientů s vyšším počtem okludovaných plicních segmentů.

Důvody pro časnou intervenci

Ve starší studii⁴ byla použita data ze studie The Copenhagen City Heart Study u 5 354 žen a 4 081 mužů ve věku 30 až 79 let s posouzením kuřáckých návyků, respiračních symptomů a spirometrie při dvou kontrolách s odstupem pěti let. Chronická hypersekrece hlenu byla významně a konzistentně spojena jak s nadměrným poklesem FEV₁, tak se zvýšeným rizikem následné hospitalizace a morbidity v důsledku CHOPN.

Další analýza studie COPDGene⁵ poukázala na skutečnost, že k největšímu poklesu FEV₁ dochází v časných stadiích CHOPN (GOLD 1–2). V pěti-letém sledování byl největší průměrný roční pokles plicních funkcí u stadia GOLD 1 (54 ml/rok) a GOLD 2 (46 ml/rok), ve stadiu GOLD 3 klesl FEV₁ o 32 ml/rok. Paradoxem je, že většina studií se zabývá stadiem GOLD 4, kde byl pozorován roční pokles takřka minimální – 5 ml.

Ve prospěch časně diagnostiky a intervence svědčí i výsledky multicentrické pilotní studie⁶, která prokázala, že k největšímu omezení fyzické aktivity dochází od stadia GOLD 2 (s mírnými exacerbacemi), kdy je tedy nejvyšší čas na intervenci. Ve vyšších stadiích dochází ke středně závažným komplikacím, disabilitě, špatné kvalitě života, v posledních stadiích jsou komplikace a exacerbace vážné, život ohrožující až letální.

Studie s mukoaktivními léky

Existují studie s N-acetylcysteinem (NAC, studie BRONCUS), s karbocysteinem (PEACE) a s erdosteinem (RESTORE), z nichž jediná RESTORE poskytuje data o trvání exacerbací, době bez exacerbace a o tíži CHOPN hodnocené pacienty. Všechny studie uvádějí počet akutních exacerbací a studie s NAC zaznamenala pozitivní výsledky jen u pacientů neužívajících inhalační kortikosteroidy.

RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD) je prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie,



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

do níž byli zařazeni pacienti ve věku 40–80 let s CHOPN stadia GOLD 2–3.⁷ Pacienti dostávali 300 mg erdosteinu dvakrát denně nebo placebo – obojí v kombinaci s obvyklou léčbou CHOPN po dobu 12 měsíců. Primárním cílem byl počet akutních exacerbací v průběhu studie.

V předem specifikované populaci 445 pacientů (74 % mužů; průměrný věk 64,8 roku, FEV₁ 51,8 % náležitých hodnot) snížil erdosteine počet exacerbací o 25 % a počet exacerbací u jednoho pacienta za rok o 19,4 % v porovnání s placebem. Erdosteine zkrátil dobu trvání exacerbace bez ohledu na závažnost příhody o 24,6 procenta, což je první publikovaný klinický výsledek dosažený při léčbě schválenou dávkou mukoaktivního přípravku.

Procento pacientů s nežádoucími účinky bylo podobné ve skupinách s placebem i erdosteinem.⁷ Podle profesora Pagea to znamená, že erdosteine je bezpečný i při dlouhodobém užívání.

Literární data vypovídají o tom, že 52 % pacientů má CHOPN stadia GOLD 2.^{1,8} Post hoc analýza studie RESTORE⁹ zahrnovala účastníky s CHOPN se spirometricky středně závažným omezením průtoku vzduchu (GOLD 2: FEV₁ po bronchodilataci 50–79 % náležitých hodnot; n = 254) a prokázala, že erdosteine redukuje u pacientů s CHOPN stadia GOLD 2 počet exacerbací za rok o 47,0 %.

Další *post hoc* analýza studie RESTORE¹⁰ zjistila, že významně méně pacientů (CHOPN stadia GOLD 2–3) se středně těžkými až těžkými exacerbacemi bylo léčeno antibiotiky ± perorálními kortikosteroidy, když užívali erdosteine (71,4 %) oproti placebu (85,8 %, $p < 0,05$). Včasná intervence u pacientů s CHOPN by mohla vést k příznivým účinkům na progresi onemocnění a k lepším klinickým výsledkům. Pravidelná včasná léčba erdosteinem jako doplňkovou terapií prokázala významný vliv na četnost a trvání exacerbací.

Oproti tomu čínská studie¹¹ s téměř 1 000 pacienty neprokázala signifikantní efekt NAC na počet exacerbací, zlepšení plicních funkcí a zmírnění symptomů. NAC měl více nežádoucích účinků než placebo. Této studii jsou podle profesora Kardose¹² vytýkány metodické chyby a zkreslení.

Z prezentace profesora Pagea vyplynulo, že erdosteine je mukolytikem volby, které je účinné jak u uživatelů inhalačních kortikosteroidů, tak u těch, kteří je neužívají. Měl by být použit v terapii CHOPN co nejdříve.

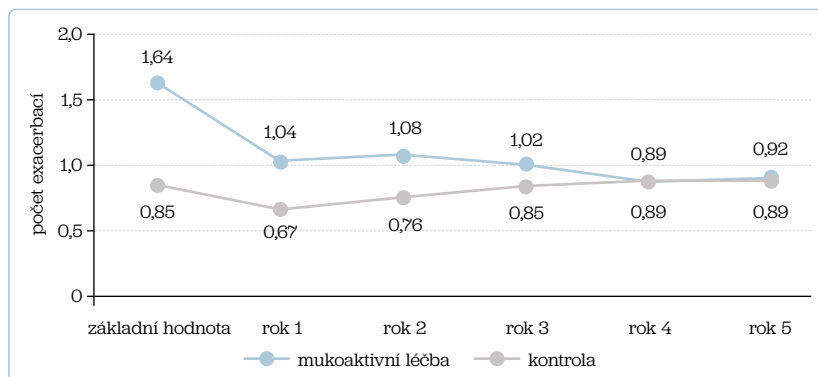
Kdo profituje z léčby zahrnující mukoaktivní přípravky?

Docent Vladimír Koblížek upozornil v úvodu své prezentace na editorial

profesora Petera Kardose¹² v časopise Lung z května 2025, v němž autor vyzdvihuje u respiračních onemocnění úlohu hleny, která byla dlouho přehlížena (viz dále Data z české reálné praxe).

V hlavní roli mucin

Hypersekrece hleny je základním symptomem mnoha respiračních onemocnění. U většiny z nich (bronchitida, bronchiectazie, flu-like a další) se zmnoží hlen 5B, který se snadno vykašlává a dal by se nazvat „fyziologickým“. U části pacientů s CHOPN dochází k hypersekreci viskózního mucinu 5AC na úkor fyziologického 5B. Hypersekrece mucinu 5AC vede k tvorbě hlenových zátek, jejichž výskyt a význam byly zkoumány u pacientů zařazených do studie COPDGene.¹³ Hlenové zátky v dýchacích cestách jsou často identifikovány při vyšetření výpočetní tomografií (CT) u pacientů s CHOPN s anamnézou kouření bez symptomů mukózní hypersekrece jako tzv. tiché hlenové zátky. Autoři si položili otázku: Jaké jsou rizikové a ochranné faktory spojené s tichými hlenovými zátkami v dýchacích cestách u pacientů s CHOPN? Jsou tiché hlenové zátky spojeny s funkčními, strukturálními a klinickými ukazateli onemocnění? U 1 739 z celkového počtu 4 363 účastníků studie COPD-Geny nebyl pozorován kašel ani hlen. V této asymptomatické skupině byly u 627 (36 %) nemocných při vyšetření CT identifikovány hlenové zátky v dýchacích cestách. Rizikovými faktory pro výskyt tichých hlenových zátek ve srovnání se symptomatickými hlenovými zátkami byly vyšší věk (OR 1,02), ženské pohlaví (OR 1,40) a černošská rasa (OR 1,93) (všechny hodnoty $p < 0,01$). U pacientů bez kašle nebo hleny byly tiché hlenové zátky (oproti absenci hlenových zátek) v adjustovaných modelech spojeny s horším výsledkem testu šestiminutové chůze, horší klidovou saturací arteriální krve kyslíkem, horší předpokládanou hodnotou FEV₁, větším emfyzémem, tlustšími stěnami dýchacích cest a vyšším výskytem těžké exacerbace v uplynulém roce. To znamená, že tiché hlenové zátky jsou spojeny s horšími funkčními, strukturálními a klinickými ukazateli



Graf 1 Počet všech exacerbací v průběhu sledování v kohortě s mukoaktivní léčbou a u kontrol. Mukoaktivní léčba – erdostein (77 pacientů), N-acetylcystein (4 pacientů)

onemocnění. Docent Koblížek vysvětlil, že je nutné skrytou produkci hleny řešit, protože mucin má u CHOPN prozánětlivé účinky, stimuluje produkci cytokinů a zhoršuje zánět v plicích.

K dispozici jsou tři mukolytické přípravky: NAC, karbocystein a erdostein, které se po průniku do krve dostávají do dobře prokrvených bronchiolů, a to zejména těch s hlenovými zátkami a zánětem. Je nutné zvážit, kterým pacientům přidatná léčba mukolytiky prospěje a který ze jmenovaných přípravků zvolit. U erdosteinu mají „přidatný“ efekt prokázané antibakteriální a antiadhezní účinky.

Data z české reálné praxe

Díky třinácti letům práce České multicentrické výzkumné databáze CHOPN (registr České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP), do níž bylo zapojeno 12 center a více než 20 spolupracovníků a která čítá 784 pacientů s CHOPN, mají čeští pneumologové k dispozici validní data z reálné praxe. Proto lze hodnotit efekt mukoaktivní léčby, jak uvádí pětileté sledování uveřejněné letos v časopise Lung.¹⁴ Celkem 452 dospělých pacientů z České multicentrické výzkumné databáze CHOPN s FEV₁ ≤ 60 % předpokládané hodnoty po podání bronchodilatancia dostávalo standardní léčbu a bylo sledováno po dobu pěti let. Během prvních 24 měsíců dostávalo 81 pacientů pravidelně mukoaktivní léky na bázi thiolů (77 erdostein, 4 NAC) podle uvážení ošetřujícího lékaře a 371 pacientů nedostávalo

žádnou mukoaktivní léčbu (kontrolní skupina). Primárním cílem byl roční počet/míra exacerbací CHOPN za pět let. Docent Koblížek upozornil, že mukoaktivní léčbu dostávali pacienti s horším stavem na začátku sledování (graf 1).

Pacienti, kteří dostávali mukoaktivní léčbu po dobu 24 měsíců, měli ve srovnání s kontrolní skupinou významně větší redukci všech exacerbací oproti výchozímu stavu (−0,61 vs. −0,18, $p = 0,026$; −0,54 vs. −0,09, $p = 0,007$; −0,55 vs. 0,04, $p = 0,005$; −0,67 vs. 0,13, $p = 0,002$; −0,53 vs. 0,10, $p = 0,019$ v prvním až pátém roce; graf 2). Snížení výskytu středně těžkých exacerbací bylo také významně větší u pacientů, kteří dostávali mukoaktivní léčbu, oproti pacientům, kteří ji neužívali. Výskyt exacerbací byl ve větší míře snížen v podskupinách s kašlem nebo s CHOPN 3.–4. stadia, které dostávaly mukoaktivní léčbu, ale byl nezávislý na použití inhalačních kortikosteroidů.

Dodatečná analýza senzitivity se zohledněním dalších faktorů (FEV₁, kašel a počet exacerbací na začátku) potvrdila přínos perorální mukoaktivní léčby.

Komu erdostein podat?

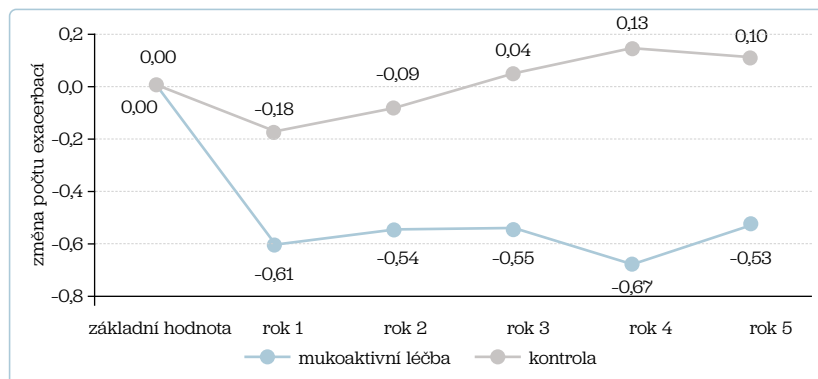
Podle slov docenta Koblížka z léčby erdosteinem profitují pacienti s kašlem a expektorací, s vyšším skóre CAT (podle dotazníku hodnotícího tíži příznaků), sníženou FEV₁ a s častými exacerbacemi. Je nutné možnost léčby erdosteinem zvažovat i u nestálých forem, například v případech překryvu

fenotypů CHOPN s bronchitidou s častými exacerbacemi a bronchiektaziemi. Další skupinou pacientů, kteří mohou mít z terapie erdosteinem přínos, jsou ti, u nichž lze předpokládat přítomnost tichých zátek.

Další působení

Milánští autoři sledovali *in vitro*, jak erdostein ovlivňuje protizánětlivou aktivitu v lidských plicních epitelálních buňkách A549-hACE2 infikovaných SARS-CoV-2 nebo respiračním syncytiálním virem (RSV) a v buňkách lidského karcinomu tlustého střeva Caco-2 infikovaných virem chřipky A(H1N1).¹⁵ Buňky byly ošetřeny různými koncentracemi erdosteinu nebo jeho aktivního metabolitu 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difeny-2H-tetrazoliumbromidu (MET-1) před virovou infekcí a po ní. Virová replikace/zátěž v supernatantech buněčné kultury byla měřena pomocí kvantitativní polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-qPCR) a digitální kapkové PCR. Genová exprese signálních drah vrozené imunitní odpovědi a oxidační stres byly analyzovány pomocí reverzní transkripční PCR custom-array.

Výsledky ukázaly, že erdostein a jeho aktivní metabolit v koncentracích odpovídajících schválené terapeutické dávce



Graf 2 Změna počtu všech exacerbací ve sledovaných kohortách (mukoaktivní léčba vs. kontroly). Mukoaktivní léčba – erdostein (77 pacientů), N-acetylcystein (4 pacienti)

u lidí nebyly cytotoxické. Analýza transkriptomu ukázala, že erdostein aktivoval vrozené imunitní odpovědi stimulací nadměrné exprese drah interferonu typu I a inflamazomu a moduloval oxidační stres indukci modulace drah oxidačního stresu a glutathionu.

Závěrem docent Koblížek shrnul:

- Erdostein je účinná/bezpečná doplňková terapie pro všechny pacienty s CHOPN, snižuje riziko exacerbací (bez ohledu na inhalační kortikosteroidy).

- Erdostein lze také použít k léčbě chronické bronchitidy, u níž zmírňuje některé příznaky onemocnění.
- Erdostein může být také užitečný pro osoby s bronchiektaziemi, astmatem a respiračními infekcemi.

U pacientů s klesající FEV₁ a stoupajícím skóre CAT je nutné uvažovat o provedení CT. Důvodem je posouzení kvality plicní tkáně (progrese emfyzému s nutností operační redukce objemu, vyloučení tumoru či hlenových zátek).

Redakčně zpracovala
MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD Report 2025. GLOBAL STRATEGY FOR PREVENTION, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COPD: 2025 Report. [online]. [cit. 2025-06-25]. Dostupné z: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2024/11/GOLD-2025-Report-v1.0-15Nov2024_WMV.pdf.
2. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, et al. Airway-occluding mucus plugs and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2023;329:1832–1839.
3. Rogliani P, Calzetta L. Impact of airway-occluding mucus plugs on mortality in patients with COPD according to disease severity: a subset analysis of data from COPDgene. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2025;20:831–840.
4. Vestbo J, Prescott E, Lange P. 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.
5. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al.; COPDgene Investigators. Association between functional small airway disease and FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2016;194:178–184.
6. Troosters T, Sciurba F, Battaglia S, et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. Respir Med 2010;104:1005–1011.
7. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al.; RESTORE group; RESTORE study. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur Respir J 2017;50:1700711.
8. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. Eur Respir J 2014;43:993–1002.
9. Calverley PMA, Page C, Dal Negro RW, 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.
10. Calverley PMA, Papi A, Page C, 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.
11. Zhou Y, Wu F, Shi Z, et al.; China N-acetylcysteine in Mild-to-moderate COPD Study Group. Effect of high-dose N-acetylcysteine on exacerbations and lung function in patients with mild-to-moderate COPD: a double-blind, parallel group, multicentre randomised clinical trial. Nat Commun 2024;15:8468.
12. Kardos P. Mucus: An underestimated player in airway diseases. Lung 2025;203:60.
13. Mettler SK, Nath HP, Grumley S, et al. Silent airway mucus plugs in COPD and clinical implications. Chest 2024;166:1010–1019.
14. Zatloukal J, Page C, Brat K, et al. Effect of treatment with mucoactive drugs on COPD exacerbations during 5 years of follow-up in the Czech Republic: A real-world study. Lung 2025;203:61.
15. Santus P, Strizzi S, Danzo F, et al. Antiviral effect of Erdosteine in cells infected with human respiratory viruses. Pathogens 2025;14:388.