

Střevní mikrobiom a odpověď na imunoterapii u pacientů s HCC

Střevní mikrobiota souvisí mimo jiné i s výskytem a progresí několika typů malignit. Existuje propojení mezi střevní mikroflórou a imunitním systémem, které má potenciál předpovídat imunoterapeutickou odpověď. Ve své studii prezentované na letošním ASCO se vědci z University of Hong Kong zaměřili na analýzu střevních komenzálních bakterií, aby zhodnotili jejich prospektivní vliv na výsledky pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) léčených imunoterapií.

Inhibitory imunitního kontrolního bodu (ICI) se ukázaly jako pilíře protinádorové léčby pacientů s HCC, který patří k nejzlobnějším nádorům trávicího traktu. Nicméně jen málo z těchto nemocných může z imunoterapie mít prospěch. Dosud byla většina úsilí zaměřena na identifikaci biomarkerů odpovědi na ICI po dobu delší než šest měsíců, zatímco biomarkery pro predikci dlouhodobých přínosů byly zkoumány jen vzácně.

Pacienti s pokročilým HCC léčení anti-PD-1 s anti-CTLA-4 nebo bez něj spadají do tří odlišných podskupin: non-responder (NR) vykazující časnou progresi onemocnění do šesti měsíců, pacienti dlouhodobě reagující (LR), kteří dosahují trvalé kontroly onemocnění s minimem 12 měsíců, a pacienti s krátkou odpovědí (SR). Pro metagenomické sekvenování byly odebrány čerstvé vzorky stolice nejméně 12 měsíců po zahájení různých imunoterapeutických režimů u LR, zatímco u NR a SR byly odebrány do šesti měsíců po imunoterapeutické léčbě.

Ačkoli střevní mikroflóra implikuje odpověď na imunoterapii u více druhů malignit, její charakteristiky u pacientů s dlouhodobou odpovědí na imunoterapii zatím nebyly dobře popsány. To bylo motivem k aplikaci metagenomiky ke komplexnímu odhalení profilů střevní flóry u LR a porovnání s pacienty s nižší odpovědí na tuto léčbu ve snaze prozkoumat potenciál střevní mikrobioty na predikci odpovědi na léčbu.

Celkem bylo do studie zařazeno 66 pacientů s pokročilým HCC, kteří dostávali ICI poprvé, 38 pacientů bylo hod-

noceno jako LR, osm jako SR a 20 jako NR. Metagenomové profilování odhalilo významnou souvislost mezi střevní diverzitou a jejím složením a klinickou odpovědí na léčbu. Diverzita β se postupně zvyšovala s tím, jak se zlepšovala odpověď na léčbu (p < 0,001). Diverzita β byla významně nižší u NR ve srovnání se SR (p < 0,05) a LR (p < 0,001), zatímco mezi SR a LR nebyl žádný významný rozdíl. U pacientů s dlouhodobou odpovědí na léčbu byla pozorována významně vyšší četnost bakterie *Clostridium butyricum* ve srovnání s NR. Navíc u LR byly významně obohaceny anabolické dráhy, jako je biogeneze mastných kyselin.

Dnes je již zvyšování počtu prospěšných bakterií pomocí probiotik důležitou metodou k obnovení optimální rovnováhy střevních mikroorganismů. Díky svým schopnostem, jako je inhibice růstu škodlivých bakterií, stimulace fermentace, stimulace proliferace buněk střevní sliznice a aktivace imunitního systému, dokážou udržovat rovnováhu střevní mikrokologie a zajistit důležitou integritu střevní slizniční bariéry.

Podle závěrů studie střevní metagenomická rozmanitost a různé profily střevní mikroflóry souvisely u pacientů s pokročilým HCC s odpovědí na imunoterapii, což by mohlo být potenciálním predikčním biomarkerem trvalých přínosů imunoterapie. Obohacení střevní mikrobioty probiotiky, jako je *Clostridium butyricum*, je spojeno s vyšší protinádorovou odpovědí na léčbu ICI. K potvrzení těchto poznatků bude potřeba další ověřovací studie.

kol

Lp(a) je v módě, ale plným právem

«B4 Současné možnosti intervence

Zatím není k dispozici žádná schválená léčba snižující specificky Lp(a), proto se doporučuje u jedinců se zvýšenou koncentrací Lp(a) časná a intenzivní léčba ostatních rizikových faktorů, tedy redukce LDL-C, krevního tlaku a glykémie, a úprava životního stylu (*viz schéma*). Pokud jde o již etablovaná hypolipidemika, statiny hodnoty Lp(a) prakticky neovlivňují, stejně jako ezetimib a fibráty. Asi nejlepší výsledky mají inhibitory PCSK9, které Lp(a) redukuje až o 26 procent (a platí, že v čím vyšším percentilu se pacient nachází, tím větší redukce hodnot nastává), nebo inkليسiran, který snižuje Lp(a) o zhruba 18 procent. Inhibitory PCSK9 však nejsou registrovány pro snižování Lp(a), profitovat z tohoto jejich efektu tedy mohou např. pacienti, kteří mají FH a zároveň i zvýšený Lp(a) – zvýšený Lp(a) má 30 až 35 procent pacientů s FH. Největšího efektu je dosaženo pomocí LDL afe-rézy, bezprostředně po ní klesají hodnoty Lp(a) až o 80 procent a dlouhodobě pak asi o 35 procent.

Novou lékovou skupinou na poli terapie vysokých hodnot Lp(a) je tzv. anti-sense terapie (ASO – antisense oligonucleotides), která způsobuje degradaci mRNA pomocí RNázy. V klinických studiích úspěšně postupuje kupředu pelacarsen, který snižuje hodnoty Lp(a) o 70–90 procent a je vyvíjen tak, aby mohl být aplikován (subkutánně) jen jednou měsíčně v dávce 80 mg. Další nadějnou skupinou jsou siRNA (malé interferující RNA), jejichž zástupcem je olpasiran, nacházející se právě ve třetí fázi klinických studií. I on vede, při dobré snášenlivosti, k snížení hodnot Lp(a) až o 90 procent a zdá se, že efekt přetrvává tři až šest měsíců od podání dávky. U obou nových léčebných modalit je důležité, že jsou bezpečné a downregulace exprese genu je dočasná a reverzibilní. O kolik je nutné Lp(a) snížit, aby se projevil příznivý efekt, není zatím jasné, ukazuje se však, že je potřeba dosáhnout velkého absolutního snížení koncentrace Lp(a), a to > 50–100 mg/dl. Neví se však s jistotou, o kolik je nutné snížit hodnotu Lp(a), aby se přínos klinicky projevil.

čil

Diagnostiku a léčbu C

Letošní 23. kongres České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP a Slovenské pneumologické a ftizeologické společnosti SLS a XXXI. moravskoslezské pneumologické dny se konaly od 21. do 23. září v Brně. K tématům, kterým byla věnována pozornost, patřila i tentokrát problematika chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), která byla také obsahem satelitního sympozia farmaceutické společnosti Angelini.

Chronická respirační onemocnění jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí v rozvinutých zemích. Jde o onemocnění, které se vyvíjí od mládí a manifestuje zpravidla v pozdní dospělosti. Zdaleka se nejedná jen o nemoc starších lidí nebo kuřáků. Jde o heterogenní onemocnění, jehož projevy v čase mohou být velmi nestabilní. „CHOPN umíme včas diagnostikovat, i když i zde je potenciál pro zlepšení, na což poukazuje i projekt Časný záchyt CHOPN v rizikové populaci, jehož cílem bylo vyhledat jedince s dosud nediodagnostikovanou CHOPN v raném stadiu a definovat rizikové skupiny osob. Včasné identifikace tohoto závažného onemocnění umožní terapii a zabrání progresi nemoci do ireverzibilní fáze, ve které dochází k opakovaným hospitalizacím, akutním exacerbacím a úmrtím. Projekt ukázal, že 35 procent dospělých (> 40 let) kuřáků nebo exkuřáků (> 10 balíčkoroků) s dušností při chůzi do schodů trpí dosud nediodagnostikovanou CHOPN a většina takto nalezených případů představuje vhodný cíl pro terapii, zejména proto, že jsou méně nemocní a léčitelní potenciál je větší,“ vysvětlil přednosta Pneumologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D.

Jak doplnil, i přes určité rezervy umíme CHOPN léčit, a to přesto, že zatím neznáme klíčové místo, kterým bychom dokázali nemoc „vypnout“. I když je armamentárium léků, do něhož patří inhalační kortikosteroidy (IKS) (v kombinaci s LABA či LAMA + LABA), roflumilast, antibiotika a mukoaktivní léky, zejména erdostein, široké, stále hledáme biomarker, který by nám pomohl u pacientů chorobu včas odhalit a zasáhnout ještě lépe.

Po sedmi letech práce byla uzavřena databáze českých pacientů s CHOPN, díky níž mohou nyní pneumologové na reálných datech ukázat, že cílený přístup s aplikací mukoaktivních léků má svůj význam. Podle doc. Koblížky bude v nejbližší budoucnosti snaha jednoduše a bez velkých nákladů propojit již probíhající screening karcinomu plic se screeningem časných forem CHOPN v rizikové populaci. Plán České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP je nyní projednáván na úrovni MZ ČR.

Výsledky registru CHOPN se zaměřením na mukolytika stručně představil MUDr. Jaromír Zatloukal, Ph.D., z Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc, který upozornil, že právě mukoaktivní léčba se stává významným tématem. V rámci protizánětlivých léků, které máme k dispozici, je vedle kortikosteroidů indikovaných pro určitou přesně definovanou skupinu pacientů s CHOPN často používána právě mukoaktivní léčba, zejména erdostein. Ten nejen ovlivňuje kvalitu bronchiálního sekretu, a usnadňuje tak evakuaci hlenu, upravuje tzv. mukociliární clearance, ale má také určitou antibakteriální aktivi-

tu, která je způsobena bloádou vazby respiračních patogenů na epitel dýchacích cest, a především snižuje výskyt exacerbací.

„Český doporučený postup léčby CHOPN je pravděpodobně nejvíce individualizovaným přístupem k léčbě CHOPN na světě. Podrobně odlišuje jednotlivé skupiny pacientů a přisuzuje jim odpovídající terapii. Pacienti s častými exacerbacemi, s bronchiektazií a ti, kteří mají překryv CHOPN, jsou podle doporučení jasně indikováni i k mukoaktivní léčbě, které by se jim mělo dostávat,“ zdůraznil MUDr. Zatloukal.

V rámci české multicentrické výzkumné databáze CHOPN byla po dobu pěti let sledována skupina pacientů léčených dva roky erdosteinem a srovnána s kohortou pacientů bez této léčby. Podle MUDr. Zatloukala se jednalo o sledování unikátní svou délkou, pro srovnání např. známá studie RESTORE sledovala léčbu erdosteinem jen po dobu jednoho roku. Navíc česká studie zařadila pacienty bez jakékoli předchozí selekce, takže vychází z dat z reálné praxe. Tato studie potvrdila, že u pacientů léčených erdosteinem došlo oproti skupině léčené jinou medikací k signifikantní redukci počtu exacerbací, a to především v období léčby, tedy v prvních dvou letech. Tato redukce přetrvávala po celou dobu pětiletého sledování a byla po celý čas statisticky významná. A to i navzdory tomu, že pacienti léčení erdosteinem měli od prvopočátku vyšší počet exacerbací a měli těžší projevy nemoci. Ještě výraznější rozdíly byly zaznamenány u lehkých a středně těžkých exacerbací. Bylo zjištěno, že mukoaktivní léčba signifikantně snížila počet exacerbací u závažné a velmi závažné formy CHOPN a že efekt léčby na redukci exacerbací byl nezávislý na užívání IKS.

Možnosti včasné detekce a léčby CHOPN

Celosvětově trpí CHOPN 384 milionů lidí, přičemž každý rok jich 3 miliony na toto onemocnění zemře. Prevalence chronických respiračních onemocnění – z nichž CHOPN je nejrozšířenějším typem – se mezi lety 1990–2017 zvýšila téměř o 40 procent. CHOPN je heterogenní plicní stav charakterizovaný chronickými respiračními symptomy (dušnost, kašel, tvorba sputa, exacerbace) v důsledku abnormalit dýchacích cest a/nebo alveol, které způsobují přetrvávající, často progresivní bronchiální obstrukce. Exacerbace mohou vést k rychlému poklesu plicních funkcí, zhoršení zdravotního stavu a zvýšené úmrtnosti. Prevence exacerbací je jedním z klíčových cílů léčby CHOPN. Léčba, která snižuje frekvenci, závažnost a/nebo trvání akutních exacerbací CHOPN, může zpomalit progresi onemocnění.

Proto je podle prof. Paoly Roglianiové z University of Rome Tor Vergata klíčovým faktorem včasné diagnostika. CHOPN je zatím často diagnostikována až ve stadiu, kdy jsou patologické změny ireverzibilní. K pozdní diagnóze dochází kvůli kombinaci faktorů, jako je nedostatek prediktivních biomarkerů, nedostatečné rozpoznání klinických symptomů, dlouhá doba onemocnění bez symptomů

nebo jen s minimem symptomů a přílišné spoléhání se na spirometrii, která může minout časné patologické změny. Zavedení komplexnější diagnostiky CHOPN umožňuje včasné odhalení onemocnění dříve, než dojde k nevratným patologickým změnám, a mohlo by vést k jeho včasnému záchytu a zlepšení kvality života.

„Pokles funkce plic je nejrychlejší v počátečních stádiích onemocnění. Pacienti s CHOPN v časných stádiích mohou ztratit více než ti ve stadiu nejpokročilejším. Musíme použít mnohem přesnější nástroje k odhalení změn, které se dějí mnohem dříve, než jsme se dosud domnívali, a věnovat pozornost symptomům objevujícím se o roky dříve, než dojde k nezvratným změnám. Již před deseti lety bylo zjištěno, že k největším ztrátám plicních funkcí dochází v časných stádiích CHOPN, přičemž již ve 2. stupni CHOPN (GOLD 2) dochází k redukci fyzické aktivity,“ zdůraznila prof. Roglianiová, podle níž je nyní čas na revizi přístupu k CHOPN.

Přestože víme, že mnoho měřitelných symptomů, strukturálních změn a plicních funkčních abnormalit může předcházet arbitrárnímu prahu omezení průtoku vzduchu, musíme identifikovat diagnostická kritéria pro stadium pre-CHOPN. Na ta se zaměřujeme u jedinců jakéhokoli věku s respiračními příznaky a/nebo strukturálními a/nebo funkčními abnormalitami, ale bez známek bronchiální obstrukce. Právě na tuto cílovou skupinu je potřeba se zaměřit ve snaze oddálit, nebo dokonce zvrátit progresi onemocnění.

GOLD rozeznává dva hlavní léčitelné rysy CHOPN – dušnost a exacerbace – a doporučuje, aby sledování farmakologické a nefarmakologické léčby bylo založeno právě na těchto dvou faktorech. Strategie léčitelných znaků byla tedy navržena jako další krok směrem k precizní medicíně v léčbě chronického onemocnění dýchacích cest, a to jak ve stabilní fázi, tak při akutních exacerbacích. Léčitelné rysy by měly být považovány za model péče, kdy pacient podstupuje vícerozměrné hodnocení, aby se identifikovaly klinicky důležité a léčitelné problémy (vlastnosti). Specifická léčitelná vlastnost je definována jako „terapeutický cíl identifikovaný fenotypy nebo endotypy prostřednictvím ověřeného biomarkeru“. Jak ukázala observační studie u 3 726 pacientů starších 50 let, mezi léčitelnými vlastnostmi signifikantně zastoupenými u pacientů s CHOPN je chronická bronchitida a chronická tvorba sputa, na které se tudíž můžeme zaměřit při časně detekci onemocnění.

Hypersekrece hlenu je jedním z nejdůležitějších rysů CHOPN a je nezávislým rizikem progresi tohoto onemocnění. Blokace dýchacích cest sputem způsobuje rychlý pokles plicních funkcí, zhoršení kvality života, vyšší riziko infekcí a zápalu plic, vysokou míru akutních exacerbací, hospitalizace a úmrtnosti.¹

Post hoc analýza studie RESTORE zaměřená na mukolytickou léčbu ukázala, že signifikantně méně pacientů GOLD 2 se středně těžkou až těžkou exacerbací bylo léčeno antibiotiky ± perorálními kortikosteroidy, když užívali erdostein (71,4 %) vs. placebo (85,8 %, p < 0,05). Erdostein je účinné mukolytikum s antioxidačním působením a schopností ovlivňovat vlastnosti hlenu, a je proto pomocným léčivem v terapii nemocí dýchacích cest s poruchou tvorby či expektorace hlenu, u akutní a chronické bronchitidy, bronchiektazií a CHOPN. Jak prof. Rogliani-

HOPN musíme zahajovat co nejdříve

»ová zdůraznila, časná intervence u pacientů s CHOPN by mohla vést k příznivému ovlivnění progresu onemocnění a klinických výsledků a pravidelná včasná léčba erdosteinem, jako doplňková, může významně ovlivnit četnost a trvání exacerbací.²

Otázkou zůstává, nakolik se jednotlivá mukolytika odlišují. Celkový odhad účinku byl ovlivněn vysokou a významnou heterogenitou (zejména ve studiích s karbocysteinem), zatímco výsledný odhad účinku pro erdostein byl prostý jakékoli heterogenity. Analýza porovnávací jednotlivá mukolytika ukázala, že ačkoli mezi zkoumanými léky nebyl významný rozdíl, erdostein byl jednoznačně nejúčinnější v prevenci rizika akutních exacerbací CHOPN.

„Sputum a respirační infekce jsou klíčovými spouštěči exacerbací CHOPN. Hlen je faktorem přispívajícím k omezení průtoku vzduchu, poklesu funkce plic a vzniku exacerbací a koreluje s poklesem FEV₁, hospitalizací a mortalitou. Viry a bakterie se řadí k hlavním spouštěčům exacerbací způsobujících systémový zánět. Otázkou je, nakolik může erdostein ovlivnit tyto hlavní aspekty, na které je potřeba se při léčbě, zvláště v časných stadiích onemocnění, zaměřit,“ uzavřela prof. Roglianiová.

Výhody mukoaktivní léčby časného CHOPN

V této souvislosti poukázal profesor farmakologie Clive Page z Institutu farmakologických věd, King's College v Londýně, na řadu studií, v nichž byl potvrzen pozitivní efekt mukolytik na počet exacerbací. Více poznatků pak přinesla studie RESTORE, jejímž cílem bylo po-

rovnat počet exacerbací u dvou skupin pacientů (erdostein vs. placebo), která ukázala, že u pacientů užívajících erdostein došlo oproti skupině na placebo ke 25procentnímu poklesu exacerbací. Navíc tato práce přinesla důkazy o zkrácení doby exacerbací a prodloužení intervalu mezi nimi.

Již starší studie z roku 1991 ukázala, že erdostein významně zlepšuje viskozitu, elasticitu sputa a jeho množství, a to už po týdenní léčbě. Četné práce prokázaly u erdosteinu účinky mukolytické, antioxidační, protizánětlivé i nepřímo antibakteriální, a proto podle prof. Page dnes již není pochyb o přínosu této léčby u pacientů s CHOPN.

Jak připomněl, nejvýznamnějším spouštěčem exacerbací u CHOPN jsou infekce, a to jak bakteriální (např. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), tak virové (coronavirus, rhinovirus, adenovirus, influenza) nebo často kombinace obou. „I této oblasti je potřeba lépe porozumět, abychom byli schopni začít s léčbou dříve a exacerbacím dokonce i předejít. Protizánětlivé a antioxidační účinky erdosteinu jsou vysvětlovány inhibicí produkce prozánětlivých mediátorů a schopností inaktivovat reaktivní kyslíkové radikály a současně blokovat jejich tvorbu. Pokud jde o antiadhezivní schopnost erdosteinu, tento lék ovlivňuje integritu přirozených intracheinových disulfidových vazeb pilinu. Otevření této vazby může vyvolat morfologickou změnu, která interferuje s vazbou bakteriální adheze na lidský receptor,“ vysvětlil prof. Page s tím, že erdostein významně snižuje bakteriální adhezi ve srovnání s NAC a usnadňuje průnik antibiotika do místa infekce.³

Erdostein také působí jako posilovač antibiotik, jedná se o proléčivo bez volných thiolových skupin, které neinaktivuje antibiotika. Nebyly hlášeny žádné škodlivé interakce s jinými léky, a proto jej lze společně s antibiotiky používat. Dosavadní práce potvrdily, že při společném podávání spolu s antibiotikem zvyšuje erdostein koncentraci tohoto antibiotika v bronchiálním sekretu.⁴ To, že erdostein zvyšuje aktivitu antibiotik, ukázala i klinická evidence, podle níž tento lék ve spojení s antibiotiky (versus placebo + ATB) umožňuje dřívejší zotavení pacienta a zlepšení klinického stavu.

Ačkoli je erdostein v povědomí odborné veřejnosti vnímán většinou jako mukolytikum, nemělo by se zapomínat ani na jeho účinky protizánětlivé, antioxidační, antiadhezivní a antibakteriální. Právě jejich komplexní působení významně zlepšuje celkový efekt léčby a kvalitu života nemocných.

Antivirový efekt erdosteinu

Chemická struktura erdosteinu dovoluje této látce využít účinku antibakteriálního, antiflogistického, antioxidačního, mukomodulačního, ale i antivirotického. Jak prof. Page upozornil, nejnovější data totiž ukazují, že erdostein moduluje imunitní odpověď na virovou infekci. Spolu s MET-1 (aktivní metabolit erdosteinu) pozitivně ovlivňuje vrozenou imunitní odpověď, a to aktivací interferonu typu 1 a inflammazomových drah, přičemž MET-1 má příznivý vliv na signální dráhy imunitní reakce u SARS-CoV-2. Víme také, že erdostein inhibuje virovou replikaci a zvyšuje odpověď na oxidační stres. Společně s MET-1 zvyšují expresi antioxidačních

genů a mají příznivý vliv na odpověď na oxidační stres a glutathionové genové dráhy u SARS-CoV-2.⁵

V antivirovém účinku erdosteinu hraje právě glutathion významnou roli, a to díky své schopnosti redukovat disulfidové vazby na thiohy, působí jako silný endogenní antioxidant a jako antivirotikum. Prostřednictvím svého antioxidačního mechanismu chrání glutathion buňky před poškozením oxidačním stresem a přispívá ke zvýšené antioxidační aktivitě, snížení zánětu, normální koagulaci, lepší virové kontrole a lepší funkci orgánů. Endogenní nedostatek glutathionu způsobuje vážné dlouhodobé poškození. Právě erdostein zvýšením koncentrace glutathionu snižuje buněčný oxidační stres a může hrát roli při léčbě virových infekcí. Výzkum erdosteinu v boji s virovou infekcí potvrdil, že tento lék inhibuje replikaci viru, moduluje imunitní odpověď a ovlivňuje expresi antioxidačních genů. Předpokládá se, že když erdostein prokázal *in vitro* svou roli při virové infekci, mohl by pomoci modulovat antivirovou biologickou odpověď také u pacientů.

Účinnost tohoto léku na virové infekce byla sledována v české studii ERI-CA (n = 342), která prokázala pozitivní vliv erdosteinu na potlačení projevů zánětu dýchacích cest i jeho vliv na snížení preskripce antibiotik u dětí. Veškerá dosavadní zjištění jsou podle prof. Page důvodem k tomu používat tyto léky časně, a to nejen k redukci exacerbací, ale i ke snížení dopadu bakteriálních a virových infekcí. „Erdostein hraje roli při snižování množství sputa a spouštěčů exacerbací. Přítomnost sputa přispívá k omezení průtoku vzduchu, poklesu funkce plic a exacerbaci CHOPN

a koreluje s poklesem FEV₁, hospitalizací a mortalitou. Viry a bakterie jsou hlavními spouštěči a způsobují systémový zánět, přičemž ne vždy existuje jasná diagnóza typu infekce,“ zdůraznil prof. Page.

Studie RESTORE a *post hoc* analýza 1 zaměřená na míru exacerbací u uživatelů IKS potvrdila, že erdostein je jediným mukolytikem, u kterého se ukázalo, že je účinné u pacientů s CHOPN, bez ohledu na to, zda zároveň užívají IKS. „Jak uvádí GOLD report 2023, u pacientů s CHOPN, kteří nedostávají IKS, může pravidelná léčba mukolytiky, jako je karbocystein a NAC, snížit exacerbace a mírně zlepšit zdravotní stav. Potvrdilo se, že erdostein může mít významný vliv na (mírné) exacerbace bez ohledu na souběžnou léčbu IKS. Sputum je klíčovým faktorem progresu a mortality CHOPN. Erdostein je dobře známým mukolytikem, které prokázalo jak svoji antibakteriální aktivitu, tak i schopnost posilovat účinek antibiotik. Recentní výsledky naznačují i jeho antivirový potenciál. Zejména u pacientů ve stadiu GOLD 2 snižuje četnost a trvání exacerbací, jejichž spouštěčem jsou bakterie a viry, a je účinný u pacientů s CHOPN bez ohledu na použití IKS,“ shrnul přínos erdosteinu prof. Page.

Reference:

1. JAMA. May 21, 2023.
2. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022;17:1909–1920.
3. Dal Negro 2018, Braga 1999.
4. Pani A, Lucini V, Doughani S, Scaglione F, International Journal of Antimicrobial Agents 2022.
5. Strizzi S. et al., 2023: Antiviral and anti-inflammatory effects of Erdosteine and MET-1 in SARS-CoV-2 in vitro infection. ERS International Congress, 9-13 September 2023, Milano, Italy (poster).

ERDOMED®

erdostein

LÉČÍ

DÝCHACÍ

CESTY

Antibakteriální mukoregulátor

s antiflogistickým a antioxidačním účinkem ^{1, 2}

Studie RESTORE

Dlouhodobé podávání Erdomedu snižuje četnost exacerbací CHOPN a zkracuje délku jejich trvání ³



Literatura: **1.** Aktuální SPC přípravku. **2.** Koblížek V et al.: Mukoaktivní medikace u infekčních a zánětlivých onemocnění dýchacích cest. Interní Med 2009;11(12):539–543. **3.** 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.

S: Erdosteinem 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 35 mg v 1 ml perorální suspenze po naředění. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rhinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hyper-sekreční astma bronchiále, bronchiektazie). Stabilní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{kr} <25 ml/min), homocysteinurie. Tělesná hmotnost dětí <15 kg (suspenze). **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Suspenze obsahuje sacharózu. **NÚ:** Zřídka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea, výjimečně průjem. V několika případech byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdostein potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu). Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvlášť závažné důvody. **D:** Dospělí 1 tobolka 2–3× denně. Suspenze: děti: 15–20 kg (3–6 let) 2,5 ml 2× denně, 21–30 kg (7–12 let) 5 ml 2× denně, nad 30 kg (nad 12 let) 5 ml 3× denně. Dospělí: 8,5 ml 2–3× denně. Před každým použitím je třeba suspenzi znovu protřepat. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg. č.:** tobolky: 52/045/96-C, suspenze: 52/046/96-C. **Uchovávání:** Tobolky při teplotě do 25 °C, suspenze před naředěním nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání, naředěnou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu maximálně 15 dnů. **Datum poslední revize textu SPC:** Tobolky: 1. 11. 2020, suspenze 10. 3. 2022. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE. **P:** Erdostein je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV₁ po podání bronchodilatancia dosahuje méně než 80 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před