

Molekula erdostein společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s COVID-19



Tisková zpráva, 14. 10. 2020

Společnost Recipharm s potěšením oznamuje, že byly zveřejněny výsledky studie s erdosteinem jako doplňkovou léčbou (add-on) u pacientů s COVID-19.

Klinická studie zahrnuje 20 pacientů s COVID-19 a souvisejícím těžkým respiračním selháním, hospitalizovaných v jednom z hlavních COVID-19 center v Miláně (Lombardie), v italském regionu nejvíce zasaženém SARS-CoV-2.

Studie naznačuje, že pacienti, kteří po propuštění z nemocnice užívali erdostein, pocítili signifikantní zlepšení v parametrech kvality života související se zdravím (HRQoL) a dušnosti. Tato studie je jedna z prvních, která sleduje detaily kvality života (HRQoL) pacientů s COVID-19.

Kompletní výsledky studie byly nedávno publikovány v recenzovaném časopise *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (Vol. 15, 2020, 713; <https://mrmjournal.org/mrm/article/view/713>). Tato studie otevírá nové možnosti pro využití erdosteinu u pacientů s COVID-19, s největší pravděpodobností díky jeho mnohočetnému mechanismu účinku (antioxidační, mukoaktivní, protizánětlivý, antibakteriálně antiadhezivní), a díky jeho schopnosti zvyšovat endogenní hladiny glutathionu.

Tyto mechanismy mohou zabránit rozšiřování viru v plicích a urychlit tak uzdravení léčených pacientů.

Molekula erdosteinu byla objevena a vyvinuta v Itálii v zařízeních společnosti Recipharm v oblasti Paderno Dugnano a je určena k léčbě akutních a chronických onemocnění dýchacích cest, zahrnujících chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN).

Katherine Salessi Nia, Medical manager pro erdostein v Recipharmu uvedla: „Nyní jsme byli schopni potvrdit prospěšné účinky erdosteinu při obnově plicních funkcí také u pacientů s COVID-19. Plánujeme realizovat další studie, abychom prokázali, zda molekula může mít svoji profylaktickou roli v léčbě této pandemie“.

O společnosti Recipharm

Recipharm je přední Organizace pro smluvní vývoj a výrobu (CDMO) ve farmaceutickém průmyslu, která zaměstnává téměř 9000 zaměstnanců. Recipharm nabízí průmyslové služby při výrobě léčiv v různých lékových formách, vyrábí materiál pro klinické studie a účinné látky, vyvíjí farmaceutické přípravky a vyvíjí a vyrábí zdravotnické prostředky. Recipharm vyrábí několik stovek různých produktů

pro zákazníky, mezi které patří jak velké farmaceutické společnosti, tak menší společnosti zabývající se výzkumem a vývojem. Roční obrat společnosti Recipharm je přibližně 11 miliard SEK. Společnost vlastní vývojové a výrobní závody ve Francii, Německu, Indii, Izraeli, Itálii, Portugalsku, Španělsku, Švédsku, Spojeném království a USA a sídlí ve Stockholmu (Švédsko). Akcie Recipharm B (RECI B) jsou kótovány na burze Nasdaq Stockholm.

Pro více informací o společnosti Recipharm a jejích službách navštivte prosím: www.recipharm.com

O erdosteinu

Erdostein je thiol, objevený v Itálii ve Výzkumných a vývojových laboratořích společnosti Edmond Pharma, který je díky jeho unikátní aktivitě účinný v léčbě respiračních onemocnění, jako je akutní bronchitida, chronická bronchitida nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Erdostein moduluje produkci hlenu a jeho viskozitu, zlepšuje mukociliární transport a zlepšuje vykašlávání. Jeho klinická účinnost kombinovaná s pozitivním bezpečnostním profilem je potvrzena více než 3000 pacienty léčenými v 60 klinických studiích a více než 10 lety zkušeností v celosvětové klinické praxi.

Pro více informací o erdosteinu navštivte prosím: www.erdosteine.net

Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteinu

V říjnu byly publikovány výsledky observační studie s erdosteinem jako doplňkovou léčbou u pacientů s COVID-19 pneumonií, jak stojí v příložené tiskové zprávě firmy Recipharm. Studie proběhla v Miláně, v Lombardii, v italském regionu nejvíce zasaženém virem SARS-CoV-2 v jarní vlně. Studie se účastnilo 20 pa-

cientů léčených pro COVID-19 s pneumonií a závažným respiračním selháním. Hodnotila se kvalita života související se zdravím (HRQoL) a respirační symptomy (především dušnost), a to za pomoci dotazníků SGRQ, mMRC, BORG a VAS. Pacienti užívali 600 mg erdosteinu denně a do 15 dní po propuštění z nemocnice pocítili

signifikantní zlepšení v kvalitě života (HRQoL) a dušnosti. Tato studie jako první sleduje detaily kvality života (HRQoL) pacientů s COVID-19 (1).

Dle prof. Santuse, hlavního zkoušejícího této studie a prvoautora článku, který vyšel v recenzovaném časopise *Multidisciplinary Respiratory Medicine* je: „Antioxidační terapie erdosteinem

racionální volbou v léčbě pacientů s onemocněním COVID-19² (2).

U pacientů s COVID-19 dochází k poškození dýchacích cest v důsledku silného zánětu a následného oxidačního stresu. Jednou z možných příčin je nízká hladina glutathionu, proto jsou léky s antioxidačním a bronchoprotektivním účinkem vhodnou volbou. Erdosteine má krom nejvíce využívaného mukolytického účinku i účinek protizánětlivý, antibakteriálně antiadhezivní, antioxidační a bronchoprotektivní (3).

Aktivní metabolit erdosteinu (Met 1) má ve své struktuře volnou thiolovou skupinu -SH. Léčiva s thiolovými skupinami jsou tradičně užívána jako mukolytika, protože snižují viskozitu a elasticitu bronchiálního hlenu, díky těmto -SH skupinám se také chovají jako antioxidyanty (4). Tím působí preventivně a redukuje poškození plicní tkáně indukované oxidativním stresem (4).

Erdosteine působí jako scavenger volných kyslíkových radikálů (ROS): snižuje koncentraci ROS v séru, zabraňuje uvolňování ROS z neutrofilů při respiračním vzplanutí a snižuje riziko poškození DNA buněk plicního epitelu

(3, 5, 6). Zároveň ochraňuje přirozený obranný protein α -1-antitrypsin před inaktivací cigaretovým kouřem, smogem nebo zánětem (3, 7). Nejdůležitějším mechanismem v potenciální léčbě COVID-19 se jeví jeho schopnost zvyšovat v těle koncentraci glutathionu (GSH), jehož nízké koncentrace jsou nejspíš zodpovědné za poškození dýchacích cest při onemocnění COVID-19 (8, 11).

Schopnost erdosteinu zvyšovat koncentraci glutathionu v plazmě i bronchoalveolární laváži (BALF) se potvrdila v dvojité zaslepené randomizované studii, kdy erdosteine v dávce 600 mg/den na rozdíl od NAC v dávce 600 mg/den po 5 dnech významně zvýšil hladiny glutathionu jak v plazmě, tak v BALF (8).

Další studií, jež dokazuje antioxidační schopnosti erdosteinu, byla randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie, ve které pacienti užívali buď erdosteine 600 mg/den nebo placebo po 10 dní. Erdosteine zajistil pokles hladin ROS a prozánětlivého cytokinu IL-8 již po 4 dnech, tím dokázal, že významně snižuje oxidativní stres, který pů-

sobí toxicky až destruktivně na buňky a tkáň lidského organismu (5).

Ačkoliv zatím neexistují přímá data o účinnosti erdosteinu v prevenci virových onemocnění, je dobře známo, že thiolová léčiva jsou efektivní proti virům chřipky, protože virem indukovaný oxidativní stres je důležitý v regulaci imunitního systému hostitele (9). Díky antioxidačním vlastnostem a schopnosti zvýšit endogenní hladiny GSH se erdosteine jeví jako racionální volba v prevenci virových respiračních onemocnění (4).

V lokálním českém dokumentu vydaném FN HK A ČPFS ČLS JEP k léčbě COVID-19 je erdosteine doporučen jako symptomatická léčba vedle NAC. Erdosteine ale na rozdíl od NAC ve studii prokázal významné zvýšení GSH v plazmě a BALF a v italské observační studii prof. Santuse byla ověřena i jeho účinnost jako pomocné léčby u pacientů s COVID-19 pneumonií (1, 8, 10).

*Za medicínské oddělení firmy
Angelini Pharma Česká republika, s. r. o.
Mgr. Adriana Vavříková
Medical Advisor*

LITERATURA

1. Santus et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2020; 15: 713.
2. <http://www.hcmagazin.cz/index.html>
3. Aktuální SPC přípravku Erdomed
4. Cazzola et al. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020 Oct 6. doi: 10.1007/s40265-020-01412-x.
5. Dal Negro RW. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following

6. Marabini L, et al. Protective effect of Erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in lung epithelial cells. *Arzneim.-Forschung* 2011; 61: 700–706.
7. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. *Int J of Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1989; 27(5): 238–241.
8. Mitrea M, et al. Reduced (GSH) and oxidized (GSSG) levels in plasma and BAL of chronic bronchitis patients treated with erdosteine or N-acetylcysteine (NAC). 6th International Conference on Bronchoalveolar Lavage – Corfu, June 1998, abs. 24–27.
9. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2017; 19(12): 580–586.
10. <http://www.pneumologie.cz/novinka/1592/novy-strucny-informativni-dokument-fn-hk-a-cpfs-cls-jep-tykajici-se-covid-19/>.

Zkrácená informace o přípravku ERDOMED

S: Erdosteinum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 175 mg v 5 ml suspenze. I: Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích, včetně exacerbace chronické bronchitidy a CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, 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, homocysteinurie. ZU: Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Obsahuje sacharózu. NÚ:

Zřídka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea; výjimečně průjem. Ojedinele byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. IT: Erdosteine potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu), čehož lze využít k terapeutickým účelům. 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 2–3x denně. Suspenze u dětí 15–20 kg 2,5 ml 2x denně, 21–30 kg 5 ml 2x denně, nad 30 kg 5 ml 3x denně. B: 100 ml suspenze, tobolky 10, 20, 60 x 300 mg. Po nařazení je suspenze použitelná 15 dnů, je-li uchovávána při teplotě 2–8°C. Datum poslední revize textu SPC: tobolky a suspenze 1. 11. 2020. Přípravky jsou vázány na lékařský předpis a jsou

hrazeny zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE,P: Erdosteine 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 bronchodilatacia dosahuje méně než 80% náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

*Držitel rozhodnutí o registraci:
Angelini Pharma Česká republika s. r. o.,
Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika*