

Aktuální terapeutické možnosti erdosteinu

Marek Lapka

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Erdostein patří mezi běžně používaná mukolytika. Mechanismus účinku této látky spočívá v ovlivnění viskozity hlenu, jeho tvorby a také mukociliárního transportu. Zvláštností erdosteinu je ale také antioxidační, protizánětlivé či antibakteriální působení. Článek zmíněné charakteristiky diskutuje v kontextu aktuálních informací s cílem zaměřit se i na dětskou populaci.

Klíčová slova: mukolytika, kašel, erdostein, infekce dolních cest dýchacích.

Current therapeutic options of erdosteine

Erdosteine belongs to the commonly used mucolytic. The mechanism of action of this substance lies in regulating the mucus viscosity, its formation and also mucociliary transport. However, the peculiarity of erdosteine consists in its antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial effect. The article discusses these characteristics in the context of current information with a focus also on the paediatric population.

Key words: mucolytics, cough, erdosteine, lower respiratory tract infection.

Úvod

Erdostein jako derivát homocysteinu byl objeven a vyvíjen v italském Paderno Dugnano. Od té doby je tato léčivá látka indikována k léčbě chronické obstrukční bronchitidy včetně akutních infekčních exacerbací chronické bronchitidy, rhinitidy, sinusitidy, laryngo-faryngitidy, dále k léčbě hypersekreční astma bronchiale a k prevenci rekurentních infekčních epizod a komplikací po chirurgickém zákroku u dospělých a dětí od 15 kg hmotnosti.

V klinické praxi se již řadu let využívá mukolytický efekt jeho aktivního metabolitu opírající se o jeho chemickou strukturu. Jeden z nejpozoruhodnějších efektů erdosteinu je spojení mukolytického účinku s antibakteriálním vlivem na adhezi bakterií a zvýšení koncentrací antibiotik ve sputu. Antioxidační účinek, který se vysvětluje jeho působením na reaktivní molekuly kyslíku, se zapojuje v případě intoxikace paracetamolem.

V rámci pediatrické populace je jeho využití v terapii akutních onemocnění dolních cest

dýchacích pevně ukotveno, nicméně v poslední době je studován antivirotický efekt. Jedná se přitom o jednoduchou molekulu, která vychází z kyseliny octové a cysteinu. Přesné chemické označení je [[2-oxo-2-[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)amino]ethyl]thio]-octová kyselina s průměrnou molekulovou hmotností 249,3 g/mol.

Vlastnosti erdosteinu

Mukolytický efekt erdosteinu je popsán zprostředkováním redukce viskozity hlenu a zvýšením mukociliárního transportu rozvolněním disulfidických můstků bronchiálních glykoproteinů, což vede k usnadnění vykašlávání. Látka obsahuje thiolové skupiny, které jsou sice uzavřené, nicméně po jaterní metabolismu v rámci first-pass efektu se cyklická struktura otevře. Vzniknou celkem tři aktivní metabolity, které dokáží pozitivně ovlivnit mukociliární clearance a to s větším efektem než N-acetylcystein (NAC), sebrerol nebo ambroxol (1).

Zřejmě proto, že je mukolytická aktivita erdosteinu dostatečně zdokumentována, se pozornost v poslední době zaměřuje spíše na antioxidační a protizánětlivé vlastnosti této molekuly.

Erdostein díky svému aktivnímu metabolitu (Met1) vykazuje in vitro antioxidační účinek na neutrofile a eozinofily, in vivo reguluje reaktivní formy kyslíku (ROS) produkováné neutrofile a byl schopen zabránit oxidačnímu poškození v buňkách humánního plicního adenokarcinomu, a to silněji než u S-karboxymethylcysteinu, ambroxolu a NAC (2, 3).

Z klinického pohledu je zajímavé protizánětlivé působení erdosteinu. Existují důkazy, že ROS aktivuje různé signální dráhy a indukuje expresi zánětlivých proteinů, a proto není překvapením, že erdostein má prokázaný protizánětlivý účinek.

Erdostein in vivo prokázal inhibici aktivace tumor nekrotizujícího faktoru α , interleukinu (IL) -1 β a tvorbu volných radikálů u krysích al-

INZERCE

veolárních makrofágů. Met 1 prokázal inhibici uvolňování elastázy z lidských neutrofilů (4, 5).

Erdosteine a Met 1 disponují antibakteriálním účinkem ovlivněním bakteriální adheze na lidské epitelální buňky sliznice. Mukolytická aktivita erdosteinu dokáže zprostředkovat lepší průnik antibiotika do místa infekce.

Zajímavé bylo významné snížení adheze *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli* u Met 1, avšak po přidání ke klarithromycinu, ciprofloxacinu nebo amoxicilinu byl účinek silnější ve srovnání se samotným antibiotikem (6, 7).

Klinická data

Původní data popisovala výhody erdosteinu u pacientů s bronchiální obstrukcí s účinností při snižování příznaků. Později bylo uznáno, že erdosteine vykazuje farmakologické účinky relevantní pro léčbu stabilní chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a má potenciál snížit riziko akutní exacerbace CHOPN. V roce 2006 byl erdosteine doporučován ke zvýšení clearance kašle u pacientů s bronchitidou (8).

Studie EQUALIFE hodnotila účinnost 8měsíční léčby erdosteinem 300 mg dvakrát denně u 155 pacientů se středně těžkou CHOPN během zimní sezóny. Erdosteine významně snížil počet akutních exacerbací, počet dnů hospitalizace a zlepšil kvalitu života (9).

Závěry dosavadních klinických studií byly natolik zajímavé, že se další výzkumníci zaměřovali na další možné výzkumné cíle.

Vše potvrzuje zajímavá klinická studie, která pozorovala podstatný pokles hladin ROS v krvi v bronchiálních sekretech po 4 dnech léčby a významné snížení hladiny produktů peroxidace lipidů v krvi po 10 dnech léčby u kuřáků s mírnou až středně těžkou CHOPN po 600 mg erdosteinu denně, což erdosteine dokázal lépe než NAC (10).

V roce 2017 byla publikována studie RESTORE zkoumající účinky léčiv u 467 pacientů s častou exacerbací CHOPN. Erdosteine snížil počet lehkých exacerbací (středně těžké

a těžké exacerbace ovlivněny nebyly), zkrácení trvání všech exacerbací a zlepšil hodnocení tíže onemocnění pacientem i lékařem u 215 pacientů v dávce 300 mg dvakrát denně proti placebu (11).

Metaanalýza a doporučení

V roce 2010 provedený systematický přehled a metaanalýza otestovala dostupné důkazy o účinnosti erdosteinu u dospělých se zvýšenou expektorací, tj. příznaky akutní nebo chronické bronchitidy. Léčba erdosteinem byla spojena s významným přínosem ve zlepšení symptomů proti placebu i jiným mukolytikům. Další zjištění bylo, že erdosteine s antibiotiky je účinnější než monoterapie antibiotiky při léčbě infekčních exacerbací CHOPN či chronické bronchitidy (12).

Česká doporučení uvádějí, že dlouhodobou léčbu erdosteinem a ostatními mukolytiky na bázi homocysteinu lze zvážit u pacientů se stabilní formou CHOPN a bronchitickým fenotypem, frekventními exacerbacemi, anebo krátkodobě v případě exacerbací CHOPN (13).

Párová a síťová metaanalýza z dat získaných ze sedmi RCT zahrnujících 2 753 pacientů s CHOPN dokládá superioritu erdosteinu proti karbocysteinu a NAC v prevenci rizika akutních exacerbací CHOPN (14).

Využití erdosteinu v léčbě infekce dolních cest dýchacích u dětí

Erdosteine je dnes převážně využíván k léčbě onemocnění dolních cest dýchacích u akutní a chronické formy, u kterých se předpokládá tvorba viskózního hlenu a zvýšená expektorace.

Titti et al prokázali v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, že ampicilin ve spojení s erdosteinem byl v terapii akutních onemocnění dolních cest dýchacích v pediatrické populaci signifikantně účinnější než ampicilin s placebem (15). Další studie popsala zlepšení symptomů u 158 dětí ve věku od 2 do 12 let po krátkodobé léčbě

erdosteinem s amoxicilinem v porovnání s placebem ve stejné indikaci (16).

U 342 pediatrických pacientů s anamnézou rekurentní akutní respirační infekce horních cest dýchacích vedlo včasné podání erdosteinu při počátečních známkách akutní infekce dýchacích cest předpokládaného virového původu ke snížení užívání antibiotik a menšímu počtu respiračních infekcí (17).

Na druhou stranu byla publikována studie testující vliv erdosteinu na akutní kašel u pediatrických pacientů při nachlazení bez významného efektu v léčbě proti placebu (19), nicméně tato studie pracovala spíše se subjektivním hodnocením rodičů. Bohužel žádná metaanalýza nebyla v této indikaci u dětí provedena.

Snášenlivost erdosteinu je obecně popisována v dětské populaci jako vynikající (15–17), s výjimkou dětí pod dva roky věku pro nedostatek informací.

Další potenciál

Nejsou k dispozici žádné údaje o schopnosti erdosteinu předcházet virovým infekcím, na druhou stranu mají léky na bázi thiolu potenciál účinné léčby proti chřipce. V souladu jsou data observační studie z roku 2020, která hodnotila erdosteine u 20 pacientů s infekcí covid-19 spojenou s pneumonií a závažným respiračním selháním. Erdosteine 300 mg dvakrát denně byl podáván 15 dnů po propuštění z nemocnice a u pacientů bez erdosteinu přetrvávaly déle příznaky jako únava a dušnost a pacienti měli významně sníženou kvalitu života (19).

Závěr

Erdosteine je dle ATC klasifikace charakterizována jako mukolytikum a expektorans. Kromě těchto vlastností látka disponuje řadou dalších mechanismů v popředí s antioxidačním, antibakteriálním a protizánětlivým účinkem. Díky těmto popsaným účinkům látka nabízí široké terapeutické využití v léčbě onemocnění dýchacích cest, pro která je charakteristická patologická sekrece hlenu.

LITERATURA

1. Miyake K, Kaise T, et al. The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205–9
2. Marabini L, Calò R, Braga PC. Protective effect of erdos-

teine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700–6.

3. Erdem A, Gedikli E, Yersal N, et al. Protective role of erdos-

teine pretreatment on oleic acid-induced acute lung injury. *J Surg Res*. 2017; 213: 234–242.

4. Park JS, Park MY, Cho YJ, et al. Anti-inflammatory effect of erdosteine in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 ce-

lls. Inflammation. 2016;39(4):1573–81.

5. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, Verducci P, et al. Effect of metabolite I of erdosteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150–4.

6. Braga PC, et al. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001; 47(3): 208–214.

7. Dal Sasso M, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002; 28(2–3): 75–82.

8. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic pro-tussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl): 238S–49S.

9. Moretti M, et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. *Drugs Exp Clin Res*. 2004; 30(4): 143–152.

10. Dal Negro RW, Visconti M, 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(2): 304–308.

11. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J*. 2017; 50(4): 1700711.

12. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010; 23(2): 135–144.

13. Musil J, Fila L, Kolek V. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu exacerbace CHOPN. Sekce pro nemoci s bronchiální obstrukcí ČPFS, 2019. Dostupné na: www.pneumologie.cz/upload/1583105754.4482.pdf

14. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, 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;20(1):104.

15. Titti G, Lizzio A et al. A controlled multicenter paediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 38, 402, 2000.

16. Balli F, Bergamini B, et al. Clinical effects of erdosteine in the treatment of acute respiratory tract diseases in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45(1): 16–22.

17. Kopriva F. Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013–2016 a erdosteinu aneb co nám řekla „ERICA“. *Vox pediatrica*. 2017; 17 (1): 42–44.

18. Yenny, Naning R, Setyati A. Randomized controlled trial of erdosteine for acute cough in children with colds. *Paediatr Indones*. 2011; 51(2): 111–115.

19. Santus P, Tursi F, et al. 2020. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 15.