

Aktuální terapeutické možnosti erdosteinu

PharmDr. 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-

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

Erdosteín a Met 1 disponují antibakteriálním účinkem ovlivněním bakteriální adheze na lidské epitelální buňky sliznice. Mukolytická aktivita erdosteínu 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 erdosteínu u pacientů s bronchiální obstrukcí s účinností při snižování příznaků. Později bylo uznáno, že erdosteín vykazuje farmakologické účinky relevantní pro léčbu stabilní chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a má potenciál snížit riziko akutní exacerbace CHOPN. V roce 2006 byl erdosteín doporučován ke zvýšení clearance kašle u pacientů s bronchitidou (8).

Studie EQUALIFE hodnotila účinnost 8měsíční léčby erdosteíнем 300 mg dvakrát denně u 155 pacientů se středně těžkou CHOPN během zimní sezóny. Erdosteín 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 erdosteínu denně, což erdosteín dokázal lépe než NAC (10).

V roce 2017 byla publikována studie RESTORE zkoumající účinky léčiv u 467 pacientů s častou exacerbací CHOPN. Erdosteín 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 erdosteínu u dospělých se zvýšenou expektorací, tj. příznaky akutní nebo chronické bronchitidy. Léčba erdosteíнем byla spojena s významným přínosem ve zlepšení symptomů proti placebu i jiným mukolytikům. Další zjištění bylo, že erdosteín s antibiotiky je účinnější než monoterapie antibiotiky při léčbě infekčních exacerbací CHOPN či chronické bronchitidy (12).

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

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

Využití erdosteínu v léčbě infekce dolních cest dýchacích u dětí

Erdosteín 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 erdosteíнем 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 léč-

bě erdosteíнем 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 erdosteínu 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 erdosteínu 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.

Snašenlivost erdosteínu 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 erdosteínu 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 erdosteín u 20 pacientů s infekcí covid-19 spojenou s pneumonií a závažným respiračním selháním. Erdosteín 300 mg dvakrát denně byl podáván 15 dnů po propuštění z nemocnice a u pacientů bez erdosteínu přetrvávaly déle příznaky jako únava a dušnost a pacienti měli významně sníženou kvalitu života (19).

Závěr

Erdosteín 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 erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxi-

3. Erdem A, Gedikli E, Yersal N, et al. Protective role of erdosteine 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 cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573–81.

Další literatura u autora a na www.medicinapropraxi.cz