

Pohled na erdostein během desetiletí od studie ERICA

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D., MUDr. Denis Dvořák

Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

V roce 2013–2015 probíhala ve spolupráci s praktickými lékaři pro děti a dorost studie ERICA u dětí s recidivujícími infekty dýchacích cest. Předpokládali jsme, že při podávání erdosteinu v prvních dnech rozvíjejícího se infektu se sníží míra zánětlivé odpovědi v dýchacích cestách, a tím i tíže klinických příznaků a nutnost antibiotické léčby. Během deseti let byly potvrzené nové vlastnosti erdosteinu u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí a během epidemie SARS-CoV-2. Erdostein tak není jen mukolytická látka, ale má významné antioxidační a protizánětlivé vlastnosti. S odstupem let tyto nové poznatky naši hypotézu podpořily.

Klíčová slova: erdostein, mukoaktivní látka, ERICA, ATB, protizánětlivý a antioxidační účinek.

Look at erdosteine in the decade since Erica's study

In 2013–2015, in cooperation with general practitioners for children and adolescents, the ERICA study was conducted in children with recurrent respiratory tract infections. We hypothesized that when erdosteine is administered in the first days of an incipient infection, the rate of inflammatory response in the respiratory tract will decrease and thus the severity of clinical symptoms and the need for antibiotic treatment. Within ten years, the new properties of erdostein were confirmed in patients with chronic obstructive pulmonary disease and during the SARS-Covid-2 epidemic. Thus, erdostein is not only a mucolytic substance, but has significant antioxidant and anti-inflammatory properties. Over the years, these new findings have supported our hypothesis.

Key words: erdosteine, mucoactive substance, ERICA, ATB, anti-inflammatory and antioxidant effect.

Úvod

Molekuly používané k léčbě produktivního kašle se označují souhrnně jako mukoaktivní nebo mukomodifikační. Jednotlivé léky jsou pak definovány na základě jejich odlišného vlivu na viskozitu hlenu, pohyb řasinek a množství vytvořeného hlenu a podle toho je dělíme do dalších podskupin:

1. mukoregulační látky – ovlivňující tvorbu hlenu normálního složení;
2. mukolytika – látky snižující viskozitu hlenu;
3. mukokinetika – látky zvyšující a usnadňující odstraňování hlenu;
4. původní expektorancia, která zvyšují tvorbu řídkého hlenu.

Erdostein se řadí mezi mukolytika, kam patří dále hydrochlorid ambroxolu, hydrochlorid bromhexinu a N-acetylcystein (NAC).

Erdostein (N-karboxymethylthioacetylhomocystein) byl objeven v Itálii ve výzkumných a vývojových laboratořích společnosti Edmond Pharma. Erdostein štěpí disulfidické vazby bronchiálních glykoproteinů, a to vede ke snížení viskozity a elasticity hlenu, čímž zvyšuje sekretomotorické funkce epitelu a usnadňuje vykašlávání. Po přechodném zvýšení množství hlenu dochází ke snížení tvorby sputa a následně ke zlepšení mukociliárního transportu – má tedy mukoregulační a mukomodulační účinek.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: **Pediatr. praxi.** 2024;25(2):115-119

Článek přijat redakcí: 25. 3. 2024

Článek přijat k tisku: 3. 4. 2024

prof. MUDr. František Kopřiva, Ph.D.

frantisek.kopriva@fnol.cz

Erdostein je „pro-drug“, kdy v játrech vznikají vlastní aktivní metabolity. Cyklická struktura uzavřené thiolové skupiny je v játrech otevřená a vznikají tak tři aktivní metabolity, ze kterých je nejdůležitější a nejvíce studovaný Met-1 (Obr. 1). Bylo prokázáno, že tyto metabolity ovlivňují mukociliární clearance více než N-acetylcystein, sobrerol nebo ambroxol (2).

Na počátku byla studována mukolytická aktivita účinnosti erdosteinu v léčbě chronického kašle, v léčbě bronchitid a následně i chronické obstruktivní plicní nemoci (CHOPN). Poté se pozornost zaměřila na antioxidační a protizánětlivé vlastnosti této molekuly. Látky na bázi thiolu působí přímo prostřednictvím volných –SH skupin jako odklízeč (scavenger) kyslíkových radikálů a ovlivňují tak oxidoredukční děje. Nepřímo působí také zvyšováním koncentrací intracelulárního glutathionu (GSH) v plazmě i bronchoalveolární tekutině, čímž dochází ke snížení zánětlivé odpovědi v průběhu infekce dýchacích cest (1, 3, 4).

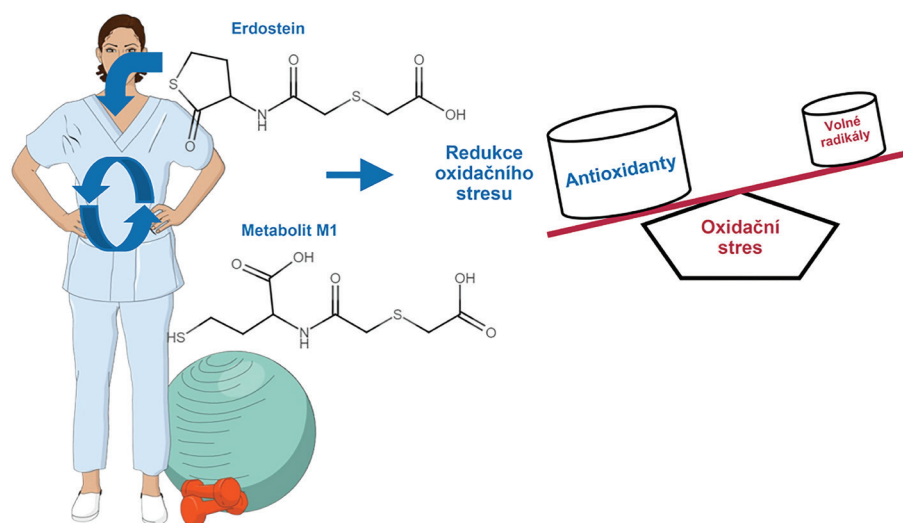
Infekce dýchacích cest

Infekce horních dýchacích cest jsou volány až z 80 % viry (rinoviry, adenoviry, respirační syncytiální [RS] viry, koronaviry, viry influenzy, parainfluenzy, enteroviry, echoviry). Typicky bývá sezónní výskyt infekcí způsobených těmito patogenními agens: např. rinoviry začátkem podzimního období, následně RS viry, o Vánocích a v lednu chřipka typu A a B, s vrcholem výskytu v našich zeměpisných polohách v předjaří, v létě enteroviry aj.

Při obranné zánětlivé reakci v dýchacích cestách se zvyšuje tvorba patologického hlehu hlenovými žlázami, narušující mukociliární clearance. A je i zvýšená tvorba reaktivních kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) epiteliálními buňkami a mohou se projevit jejich nežádoucí účinky např. zvyšují tvorbu prozánětlivých cytokinů, štěpí proteiny, poškozují tkáň a dále.

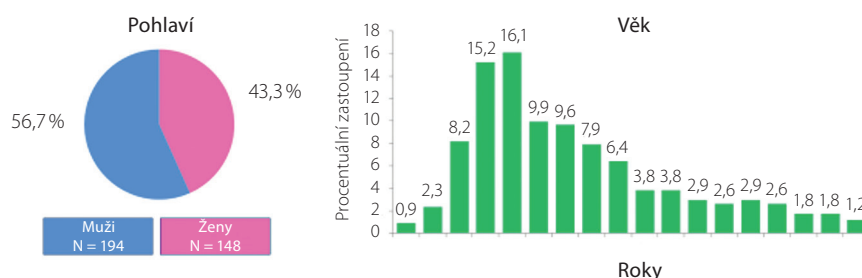
Přestože symptomatická léčba je u většiny nekomplikovaných virových infekcí dýchacích cest (DC) dostatečná, stále jsou často neindikovaně předepisována v jejich léčbě antibiotika (ATB). Erdostein zvyšuje sekretomotorické funkce epitelu a udržuje funkční clearance DC a je schopen svým antioxidačním účinkem snižovat negativní vliv ROS. Na základě těchto poznatků jsme se rozhodli využít jeho vlast-

Obr. 1. Chemická struktura erdosteinu a jeho metabolitu M1 a jejich efekt na oxidační stres (upraveno dle C. Sirbe 2022, obrázky Servier Medical Art)



Graf 1. Popis souboru – pohlaví, věk (podle 5)

N pacientů = 342



ností u dětí s recidivujícími infekty dýchacích cest, ve spolupráci s dětskými lékaři pro děti a dorost, ve studii ERICA. Předpokládali jsme, že při podávání erdosteinu v prvních dnech rozvíjejícího se infektu horních dýchacích cest se sníží síla zánětlivé odpovědi, a tím i tíže klinických příznaků. Za kontroly koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) a při méně závažném klinickém obrazu onemocnění se tak prodlouží rozhodovací prostor pro zahájení ATB léčby (5).

Do neintervenční studie ERICA jsme zařadili 342 dětských pacientů, kteří prodělali v sezóně podzim/zima 2013/2014 (říjen 2013 až březen 2014) opakovaně respirační infekty a alespoň dvě infekce dýchacích cest byly léčeny antibiotiky. Nejvíce byla zastoupena skupina dětí předškolního věku (3–6 let), tj. 169 dětí (49,4 %), která je z pohledu onemocnění horních cest dýchacích vnímána všeobecně jako nejrizikovější (Graf 1). U dětí nebyly známky imunodeficitu. Ve stejném období v následném roce 2014/2015 jsme u této skupiny dětí sledovali vliv časného podání erdosteinu

u virových infekcí dýchacích cest a jeho předpokládaný účinek jak na počet prodělaných infekcí v dané sezóně, tak i na snížení počtu podávaných antibiotik. Léčba erdosteinem byla zahájena již při prvních příznacích infekce dýchacích cest: při produktivním kašli, rýmě, eventuálně při komplikacích – výskytu středoušních zánětů. Ve sledovaném období říjen 2014 až březen 2015 se u hodnoceného souboru 342 dětí počet infekcí DC léčených ATB signifikantně snížil. Jen u 4,4 % (10 dětí) se musela zahájit léčba ATB (Graf 2).

V roce 2015 proběhla neintervenční poro-gistrační studie léčby otitis media secretorica (OMS). Vzhledem k analogiím mezi sliznicemi středouší při OMS a sliznicí paranazálních dutin při chronické rhinosinusitidě a identickému patofyziologickému mechanismu nedostatečné ventilaci zapříčiněné zánětem byla navržena léčba erdosteinem po dobu dvou měsíců ve skupině 42 dětí od 3 do 18 let, z toho bylo 11 s rozštěpem a 7 s chronickou formou OMS. U dětí na počátku onemocnění byla provedena tato vyšetření: otomikrosko-

INZERCE

pie, audiometrie a tympanometrie, a bylo zahájeno podávání erdosteinu. Po dvouměsíční léčbě erdosteinem došlo u zalehnutí ucha u sledovaných dětí ke zlepšení o 83 %. Došlo ke zlepšení při objektivním hodnocení: otomikroskopie – přítomnost sekretu ve středouší o 81 %, tympanometrie – nárůst pacientů s fyziologickou křivkou A o 34 %, u křivky B snížení o 68 % pacientů. Audiometricky došlo k nárůstu počtu pacientů bez převodní vady o 22 % a ke snížení počtu pacientů s převodní vadou ≥ 30 dB o 13 % (6).

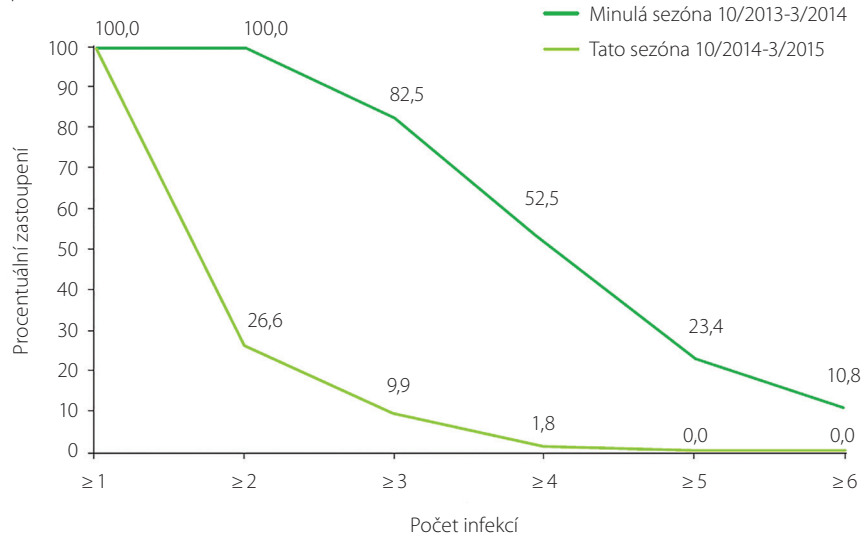
Další prokázané účinky erdosteinu

V průběhu zánětlivé odpovědi vyvolané patogenem vzniklé poškozující ROS vychytává Met-1 erdostein a tímto antioxidačním mechanismem snižuje nadměrnou zánětlivou aktivitu neutrofilů a eozinofilů. Ve studiích byly hodnoceny vychytávací aktivity erdosteinu a Met 1 protianiontu O_2^- , peroxidu vodíku (H_2O_2) a kyseliny chlorné (HOCl). Jen Met-1 vychytával H_2O_2 a HOCl *in vitro* (7).

V dalších experimentálních modelech bylo také prokázáno, že erdostein zabráňuje nebo snižuje poškození plicní tkáně vyvolané oxidačním stresem. Protože existují důkazy, že tvorba ROS iniciuje aktivaci různých signálních drah a nakonec indukuje expresi zánětlivých proteinů (Obr. 2), není tedy divu, že erdostein má protizánětlivé účinky. Ve studiích bylo prokázáno, že erdostein inhibuje lipopolysacharidem (LPS) indukovanou aktivaci nukleárního faktoru κB (NF- κB) v myších makrofázích a tumor nekrotizující faktor α (TNF- α), interleukin 1β (IL- 1β) a tvorbu volných radikálů v potkaních alveolárních makrofázích. Hayashi a kol. uvedli, že erdostein inhiboval LPS indukovaný influx neutrofilů v myším modelu poškození plic a také bylo prokázáno, že inhiboval LPS indukovanou apoptózu krysího bronchiálního epitelu (8). Metabolit Met 1 může také inhibovat uvolňování elastázy z lidských neutrofilů indukované syntetickým chemotaktickým peptidem N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalaninem. Bylo tak potvrzeno, že erdostein omezuje rozvoj poškozujícího zánětu, neboť snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8, NF- κB , TNF- α a následně i zvyšuje koncentraci ochranného imunoglobulinu A na povrchu dýchacích cest.

Graf 2. Počty infekcí ve dvou sezónách (podle 5)

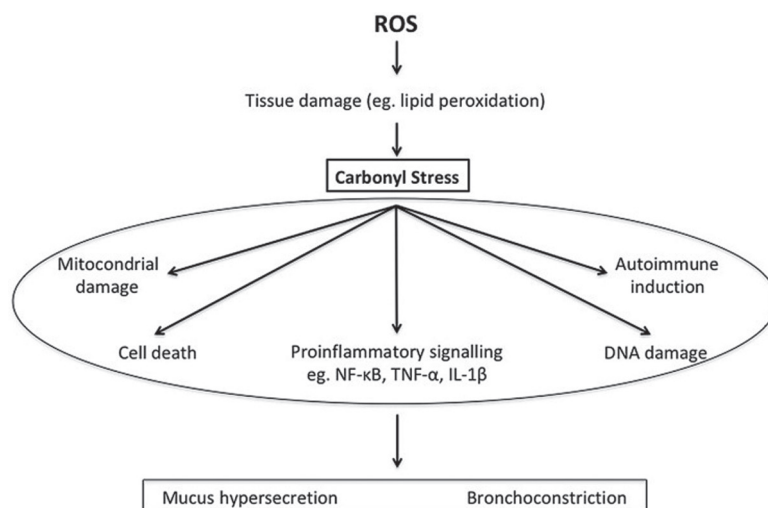
N pacientů = 342



	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6
P-hodnota*	0,999	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*McNemarův test

Obr. 2. Signální poškozující dráhy reaktivních kyslíkových radikálů (podle 7)



ROS – reaktivní kyslíkové radikály, NF- κB – nukleární faktor, TNF- α – tumor nekrotizující faktor α , IL- 1β – interleukin- 1β , DNA – deoxyribonukleová kyselina

Erdostein a bakterie

Erdostein a jeho metabolit Met-1 mají antibakteriální účinky svým působením na bílkovinné piliny, součásti fimbrií na povrchu gramnegativních bakterií, zejména čeledě *Enterobacteriaceae* a *Neisseria*. Fimbrie obsahující piliny mají antigenní a hemaglutinační vlastnosti. Některé fimbrie zajišťují přichycení bakterie k buňce prostřednictvím adhezínů (bakteriální adheziny). Interakce mezi SH skupinami Met-1 a vnitrořetězcovými disulfidovými vazbami pilinů bakterií může vyvolat morfologickou změnu ve struktuře pilinů, která snižuje vazbu bakteri-

álních fimbrií na receptor na povrchu epiteliálních buňky. Erdostein tímto mechanismem snižuje adhezi bakterií k povrchu respiračních epiteliálních buněk a inhibuje tvorbu bakteriálního biofilmu, dokonce umožňuje zvýšit koncentraci ATB ve sputu, a tím zlepšuje účinnost antibiotické léčby. Naproti tomu NAC prostřednictvím své volné thiolové skupiny může na rozdíl od erdosteinu inaktivovat antibiotika při použití v kombinaci (např. aminoglykosidy, tetracykliny, peniciliny). Při souběžném podání NAC a některých ATB je potřebné dodržovat časový odstup minimálně 2 hodiny.

Erdosteina a alergický zánět

Erdosteina na modelu snižuje i zánětlivé cytokiny alergického zánětu IL-5 a IL-13 a zvyšuje koncentraci IL-10. Kromě toho erdosteina snižuje i tvorbu zánětlivých působků, v čele s leukotrieny LTB4 a LTE4, což vede k poklesu sérové koncentrace C-reaktivního proteinu. Snížení aktivity zánětlivé odpovědi v DC moduluje i tonus hladkého svalstva dýchacích cest v lidských průduškách – ovlivňuje úroveň bronchokonstrikce – a jeví se tak užitečný i při astmatu (9).

Erdosteina a CHOPN

U chronické obstrukční nemoci plic (CHOPN) byl v mnoha studiích prokázán účinek erdosteinu jak u stabilizovaného onemocnění, tak během akutní exacerbace. Podávání erdosteinu vede k rychlejšímu zlepšení klinických symptomů ve srovnání s placebem, ale i s ambroxolem a N-acetylcysteinem. Navíc při léčbě ATB zvyšoval koncentraci amoxicilinu ve sputu a ovlivňoval tak tíži klinických symptomů (10). V placebem kontrolovaných studiích trvajících 12 týdnů ve skupině pacientů se stabilní formou CHOPN došlo při užívání erdosteinu 300 mg 2× denně ke zlepšení klinického stavu. Kromě jiného podávání erdosteinu snížilo výskyt exacerbací, a tím i nutnost hospitalizací pacientů. Erdosteina inaktivuje ROS (tj. působí antioxidačně), zabraňuje též jejich tvorbě in loco a působí u kuřáků proti inhibici α 1-antitrypsinu tabákovým kouřem, čímž

předchází poškození dýchacích cest smogem a kouřením. Zvyšuje koncentraci IgA v dýchacích cestách pacientů s CHOPN a předchází inhibici granulocytů způsobené kouřením.

Erdosteina a idopatická plicní fibróza

V řadě plicních onemocnění nemůžeme vynechat tak závažné onemocnění, jako je idopatická plicní fibróza (IPF). Jelikož se v patogenezi i další na progresi nemoci významnou měrou podílejí ROS, erdosteina svým antioxidačním účinkem a zvýšením koncentrace GSH scavangera volných radikálů ve studii zabraňoval rozvoji indukované plicní fibrózy u potkanů, pravděpodobně prostřednictvím potlačení akumulace neutrofilů a inhibice peroxidace lipidů. V jiném uspořádání studie erdosteina v kombinaci s S-methyl-isothiomočovinným sulfátem, inhibitorem syntázy oxidu dusnatého, potlačoval rozvoj zánětu v plicích, neboť snižoval tvorbu IL-6, TNF- α a NF- κ B a tak rozvoj IPF. Tyto experimentální důkazy potvrzují širší protizánětlivé aktivity erdosteinu (1).

Erdosteina a covid-19 pneumonie

Během epidemie covidu-19 bylo prokázáno, že erdosteina podávaný pacientům s covid-19 pneumonií a těžkým respiračním selháním 15 dní po propuštění z nemocnice významně zlepšil respirační příznaky, zejména kašel a dušnost, a tím i kvalitu živo-

ta pacientů (12). *In vitro* studie Strizzi a kol. naznačuje, že aktivní metabolit erdosteinu Met-1 zvyšuje expresi genů stimulovaných interferonem typu 1 a inflammasomových drah a snižuje úroveň IL-6 a IL-8 u infekce vyvolané SARS-CoV-2. Dále bylo zjištěno, že Met-1 zvyšuje expresi antioxidačních genů – tvorbu glutathionu, což snižuje tíži oxidačního stresu a poškozující zánětlivé odpovědi. Glutathion díky své aktivitě působí jako silný endogenní antioxidant a chrání buňky epitelu před poškozením oxidativním stresem (viz Obr. 2) (13).

Závěr

Z uvedených poznatků a výsledků studií vzniklých během posledních deseti let a během epidemie covidu byly prokázány mnohočetné a někdy až překvapující účinky erdosteinu. Potvrdila se tak i naše hypotéza o možném vlivu časného nasazení erdosteinu na průběh respiračních infekcí dýchacích cest u dětí. V roce 2018 vydala Česká dětská pneumologická společnost doporučení o podávání mukoaktivních látek v prvních dvou letech života a nedoporučuje podávání erdosteinu dětem do dosažení hmotnosti 15 kg. V různých studiích se během následujících 10 let potvrdil širší protizánětlivý efekt erdosteinu na několika úrovních umožňující po rozvaze a zhodnocení parametrů zánětu a klinického obrazu onemocnění snížit ATB léčbu u infekcí dýchacích cest u dětí.

LITERATURA

- Slíva J. Přínos erdosteinu a jeho použití v kombinaci s jinými léčivými v pneumologii. *Farmakoter. Revue.* 2023;2:151-148.
- Lapka M. Aktuální terapeutické možnosti erdosteinu. *Prakt. Lékař.* 2021;(171):22-24.
- Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, 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;2:304-308.
- Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and antiinflammatory effects. *Lung* 2008;186(Suppl. 1):70-73.
- Kopřiva F. Sledování ATB léčby dětských pacientů s recidivujícími respiračními infekcemi v letech 2013–2015 a erdosteinu, aneb co nám řekla „ERICA“. *Vox Pediatr.* 2017;(171):42-44.
- Otruba L, Salzman R, Kellnerová R, et al. Erdosteine u otitis media secretoria. *Otorinolaryng. Foni.* 2015;2:107-110.
- Cazzola M, Page C, Rogliani P, et al. Multifaceted beneficial effects of erdosteine: more than a mucolytic agent. *Drugs.* 2020;17:1799-1809.
- Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, et al. Protective effect of erdosteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol.* 2000;52:1411-1416.
- Fraňova S, Kazimierova I, Pappova L, et al. The effect of erdosteine on airway defense mechanisms and inflammatory cytokines in the settings of allergic inflammation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;54:60-67.
- Morice A, Moretti M, Ballabio M. Abstract S116. Erdosteine in association with amoxicillin improves the outcome of acute exacerbations compared to amoxicillin alone in COPD patients. *Thorax.* 2007;62(Suppl 3):A.47.
- Boyaci H, Maral H, Turan G, et al. Effects of erdosteine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Mol Cell Biochem.* 2006;281:129-137.
- Santus P, Tursi F, Croce G, et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15:713.
- Strizzi S, Danzo F, Vannetti C, et al. 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).*