

# ERDOSTEÍN A JEHO ÚČINKY

Elena Kavcová, Alica Benčová

Klinika TaPCH UK JLF a MFN, Martin

Erdosteín patrí medzi mukoaktívne látky a má mnohostranné účinky, ktoré sú dokázané v klinických štúdiách. Použitie liečiva v terapeutickej praxi je obzvlášť aktuálne v súvislosti so nastupujúcou sezónou zvýšeného výskytu ochorení respiračného traktu.

**Kľúčové slová:** mukolytické liečivá, erdosteín, klinické štúdie, ochorenia dýchacích ciest.

## ERDOSTEINE AND ITS EFFECTS

Erdosteine belongs to mucoactive agents and has multiplied effects proven by clinical studies. Using of the drug in treatment is especially timely in connection with the beginning of season with higher incidence of respiratory diseases.

**Key words:** mucolytic agents, erdosteine, clinical studies, respiratory diseases.

Via pract., 2008, roč. 5 (11): 484–486

### Mukolytiká a ich použitie

Medzi používané mukolytiká patria popri erdosteíne ambroxol, bromhexín, karbocysteín, mesna a DNA-áza, a N-acetylcysteín. **Najčastejšie indikácie** podávania mukoaktívnych látok v širokom zmysle slova sú ochorenia dýchacieho systému, a to **akútna a chronická bronchitída, CHOCHP** vrátane jej **akútnej exacerbácie, pneumónie, sínusitídy, bronchiektázie, cystická fibróza (1)**. Je však potrebné zdôrazniť, že v prvom rade treba diagnostikovať a komplexne liečiť príčinu uvedených ochorení.

Niektoré mukolytické liečivá je možné indikovať aj na **ochranu pred cytostatickou cystitídou, chemickou pneumonitídou** alebo pri **syndróme akútneho zlyhania dýchania (acute respiratory distress syndrome – ARDS)**.

**Acetylcysteín** pre jeho detoxikačné účinky sa vo vysokých dávkach podáva tiež ako antidotum **pri intoxikácii paracetamolom**.

### Klinické štúdie

Väčšina mukolytík bola laboratórne a klinicky testovaná pred viac ako pätnástimi rokmi a ich

účinky nie je možné doložiť modernými farmakologickými štúdiami (1). Najviac publikované **klinické a vedecké práce** z posledného obdobia sú štúdie o erdosteíne (a aj N-acetylcysteíne). Posledné poznatky prehľadnili úlohu niektorých mukolytík aj napríklad pri manažmente CHOCHP podľa kritérií medicíny založenej na dôkazoch (evidence based medicine). Zistilo sa, že redukujú počet exacerbácií, zmiernujú symptómy, skracujú podávanie antibiotík, prípadne znižujú počet rehospitalizácií, ale nedokážu zásadne zlepšiť funkčné ukazovatele pľúc.

### Charakteristika liečiva

**Erdosteín (ERDOMED)** patrí medzi mukoaktívne látky s **mnohostranným účinkom**. Chemický vzorec:  $C_9H_{11}NO_4S_2$  je [2-oxo-2-[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)amino]ethyl]thio]octová kyselina alebo tiež N-(karboxymetylthioacetyl)-homocysteín-thiolakton (2, 3).

Erdosteín je **originálna molekula, inaktívne proliečivo – prodrug**, obsahujúce blokovanú tiolovú skupinu v laktónovom kruhu, ktorá sa stane farmakologicky účinnou po biotransformácii v pečeni na aktívne metabolity. Je **metabolizovaná na tri aktívne**

**metabolity**, MET I – N-tiodiglykolyhomocysteín, MET II – N-acetylhomocysteín a MET III – homocysteín, z ktorých je najviac účinný a najviac percentuálne zastúpený MET I (obrázok 1).

### Účinky erdosteínu na hlien v dýchacích cestách

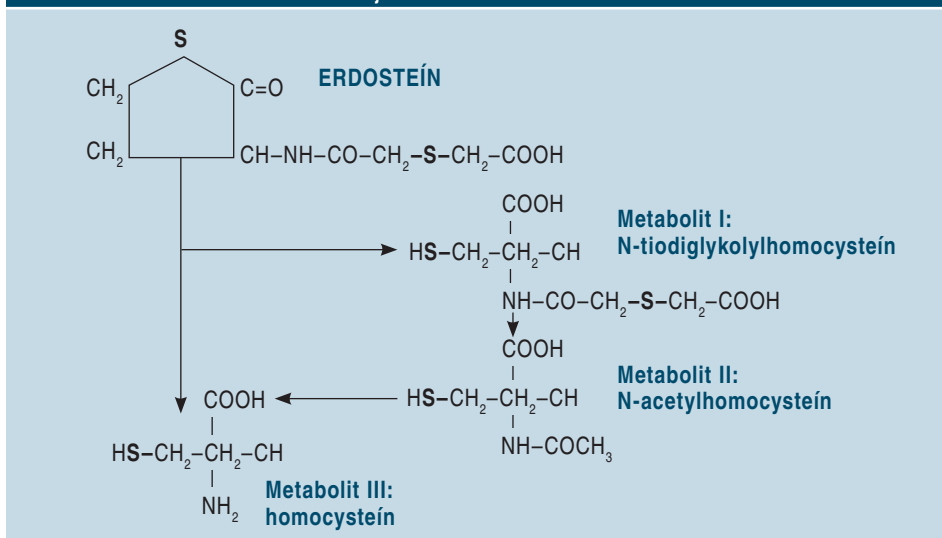
Viskózo-elastické vlastnosti hlienu v dýchacích cestách (DC) sú primárne prisudzované trojdimenzionálnej polymérnej sieti proteínov, ktorých stabilita je prevažne založená na veľkom množstve disulfidových väzieb v mucíne a na väzbách spájajúcich rôzne makromolekuly (IgA, DNA, glykoproteíny). Látky obsahujúce -SH skupiny môžu rozrušiť disulfidové väzby, a tým redukovať viskozitu hlienu, a tak uľahčiť jeho mobilizáciu, teda zlepšiť mukociliárnu klirens (clearance) (4, 5). Aktívne metabolity erdosteínu majú vo svojej štruktúre dve viazané sulfhydrylové skupiny a pôsobia na disulfidové väzby spájajúce glykoproteínové vlákna bronchiálneho hlienu. Takto **erdosteín zvyšuje fluiditu hlienu, znižuje jeho viskozitu a uľahčuje jeho expektoráciu** z horných a dolných dýchacích ciest (DC).

**Mukomodulačný účinok** erdosteínu bol preukázaný *in vitro* aj *in vivo*: dokáže **modifikovať chemické zloženie hlienu, zlepšovať jeho reologické vlastnosti a redukovať jeho denný objem**. Liečivo znížením viskozity hlienu uľahčuje mukociliárny transport a súčasne priamo pozitívne vplyva na ciliárny pohyb (6).

### Antibakteriálne účinky erdosteínu

**Erdosteín** má aj ďalšie dôležité účinky. Štúdia Braga a spoluautorov potvrdila, že aktívny metabolit I -N-tiodiglykolyhomocysteín **signifikantne redukuje bakteriálnu adhéziu in vitro na bunkách pľúneho epitelu** od zdravých darcov – nefajčiarov (7). Štiepením disulfidických väzieb bakteriálnych proteínov (fimbrií) znižuje väzbu baktérií na receptor epitelovej bunky, teda bráni ich kolonizácii na epiteli dýchacích ciest, čiže má antibakteriálny

Obrázok 1. Chemická štruktúra erdosteínu a jeho metabolitov.



účinnok. Metabolit II a metabolit III túto vlastnosť nemajú (7, 8).

Ďalej pri súčasnom užívaní erdosteínu spolu s antibiotikom (amoxicilínom, ciprofloxacínom či claritromycínom) **zvyšuje koncentráciu** tohoto **ATB v spúte**, čo má za následok rýchlejšiu eradikáciu baktérií, tým sa môže znížiť aj riziko bakteriálnej superinfekcie (9, 10, 11). Erdosteín má teda **duálny antibiotický účinok** – spôsobuje inhibíciu bakteriálnej adhézie a zvyšuje koncentraciu antibiotika v spúte.

### Antioxidačné vlastnosti erdosteínu

V ostatnom čase boli preukázané **antioxidačné vlastnosti erdosteínu**, čo má pozitívny **význam najmä pri chronických zápalových ochoreniach DC**, najmä **chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (CHOCHP)**. Nerovnováha oxidantov a antioxidantov, ako aj proteáz a antiproteáz hrá významnú úlohu v patogenéze CHOCHP. Erdosteín vychytáva voľné kyslíkové radikály (*scavenging effect*) a tiež bráni tvorbe kyslíkových radikálov *in loco*, zvyšuje koncentráciu glutatiónu v bronchoalveolárnej laváži (12, 13, 14, 15). Takto erdosteín pôsobí aj proti inaktívujúcemu vplyvu voľných kyslíkových radikálov cigaretového dymu na  $\alpha$ 1-antitrypsín, z čoho vyplýva aj jeho **ochranný účinok na DC u fajčiarov** (16, 17, 18). Tiež sa predpokladá, že v dôsledku oxidačného poškodenia bunokových membrán dochádza k zhoršeniu funkcie beta-adrenergických receptorov, čo okrem iného, by mohlo vplyvať aj na odpoveď pri liečbe bronchodilatanciami, hlavne pri podávaní beta2 agonistov (19).

### Modulujúci vplyv erdosteínu na zápal

Pre horeuvedené účinky je erdosteín indikovaný pri liečbe pacientov s chronickou bronchitídou (CHB) a CHOCHP (20, 21, 22, 23). Podľa štúdie EQUALIFE dlhodobá liečba erdosteínom významne znižovala počet exacerbácií a hospitalizácií u pacientov s CHOCHP, zlepšovala zdravotný stav pacienta, udržiavala tento stav počas 8 mesiacov (20, 24, 25). V placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so stabilnou CHOCHP bol preukázaný pozitívny vplyv erdosteínu na markery bronchiálneho zápalu, teda liek má aj **modulujúci vplyv na zápal** (26, 27).

### Terapeutické indikácie a ďalšie údaje

**Indikácie:** Ako pomocný liek pri akútnych a chronických ochoreniach DC s poruchou tvorby alebo expektorácie hlienu ako sú **bronchitída, rinitída, sinusitída, laryngitída, faryngitída, CHOPCH a jej akútna exacerbácia, bronchiálna astma, bronchiektázie**. Erdosteín je tiež indikovaný ako **súčasná liečba s antibiotikami** v prípade **akútnej bakteriálnej exacerbácie CHB alebo CHOCHP**. Erdosteín sa používa **na predchádzanie komplikácií** po chirurgickom zákroku, napr. pneumónie alebo atelektáze pľúc.

**Kontraindikácie.** Známa hypersenzitíva na liečivo alebo liečivá obsahujúce voľné SH skupiny alebo niektorú inú zložku lieku; deti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 15 kg; hepatálne poruchy; renálna insuficiencia; homocysteinúria; fenylketonúria; tehotenstvo najmä v 1. trimestri.

**Nežiaduce účinky.** Zriedkavo pálenie záhy, nevoľnosť, alergické reakcie a výnimočne hnačka a porucha chuti.

**Liekové a iné interakcie.** Neboli pozorované žiadne vážne interakcie s inými liečivami často používanými pri respiračných ochoreniach. Erdosteín zvyšuje koncentráciu niektorých ATB v spúte, čo sa využíva na terapeutické účely.

**Dávkovanie a spôsob podávania. Kapsuly:** 1 kapsulu 2–3-krát denne nezávisle od jedla. **Granulát na perorálny roztok:** 1 vrecko (225 mg) 2–3-krát denne. Obsah vrecka sa rozpustí v pohá-

ri vody a vypije. **Granulát na perorálnu suspenziu:** Najvhodnejšia lieková forma pre deti. Dávka sa určuje podľa telesnej hmotnosti a veku dieťaťa nasledovne: 15–20 kg (3–6 rokov) 1/2 odmerky (2,5 ml) 2-krát denne; 21–30 kg (7–12 rokov) 1 odmerka (5 ml) 2-krát denne; nad 30 kg (nad 12 rokov) 1 odmerka (5 ml) 3-krát denne.

Erdosteín má **dobrý bezpečnostný profil**. Vyhodnotením frekvencie výskytu nežiadúcich účinkov u viac ako 1500 pacientov pri dávkach do 1200 mg denne bola tolerabilita na úrovni placeba.



MUDr. Elena Kavcová, PhD.

Klinika TaPCH UK JLF a MFN  
Kollárova, 2036 59 Martin  
e-mail: kavcova@jfm.uniba.sk

### Literatúra

- Kolek V. Současné názory na používaní mukolytik. Farmakoterapie 2006; 2: 101–107.
- Dechant KL, Noble S. Erdosteine. Druha 1996; 52: 875–881.
- Procházková M, Doležal T. Erdosteinum. Remedia 2004; 14: 297–304.
- Tellings JC. Erdosteine: original secretolytic drug with mucociliar activity: a controlled clinical study versus ambroxol. Med. Praxis 1991; 12: 183–195.
- Mancini C. Erdosteine, the second generation mucolytic: international up-dating of clinical studies (adult and pediatrics). Archivio di Medicina Interna 1996; 48: 53–59.
- Marchionni CF, Moretti M, Muratori M et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. Lung 1990; 168: 285–293.
- Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. Arzneimittelforschung 1999; 49: 344–350.
- Dal Sasso M et al. The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of neutrophils. Drugs Exptl Clin Res 2002; 4: 147–154.
- Dal Sasso M, Dal SM, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucolytic drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. Drugs Exp Clin Res 2002; 28: 75–82.
- Mohanty KC. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by exacerbation of chronic bronchitis and receiving ciprofloxacin as basic treatment. J Clin Res 2001; 4: 35–39.
- Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdosteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. Chemotherapy 2001; 47: 208–214.
- Miyake K, Kaise T, Hosoe H, Akuta K, Manabe H, Ohmori K. The effect of erdosteine on reactive oxygen species production by inflammatory cells. Inflamm Res 1999; 48: 205–209.
- Braga PC, Dal Sasso M, Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. Arzneimittelforschung 2000; 50: 739–746.
- Dal Sasso M, Culici M, Bianchi T, Fonti E, Braga PC. Inhibitory effects of metabolite I of erdosteine on the generation of nitric oxide and peroxynitrite chemiluminescence by human neutrophils. Pharmacology 2004; 71: 120–127.
- Moretti M, Marchionni CF. An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research. Pharmacol Res 2007; 55: 249–254.
- Vagliasini M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989; 27: 238–241.
- Basıyigit I, Yildiz F, Cekmen M, Duman C, Bulut O. Effects of erdosteine on smoking-induced lipid peroxidation in healthy smokers. Drugs R D 2005; 6: 83–89.
- Dal Negro RW, Visconti M, Micheletto C, Tognella S. Antioxidant effects of erdosteine in current smokers with mild COPD. Eur Respir J 2006; 28 (Suppl 50): 429 s.
- Dal Sasso M. et al: The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of neutrophils. Drugs Exptl Clin Res 2002; 4: 147–154.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R, Da Porto R, Dolcetti A, Grandi P, Garuti G, Guffanti E, Roversi P, De Guglielmo M, Potena A. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: The EQUALIFE study. Drugs Exptl Clin Res 2004; 4: 143–152.
- Moretti M, Assereto R. The effect of adding in erdosteine on the routine bronchodilator therapy in moderate and severe COPD patients. Eur Respir J 2006; 28 (Suppl. 50): 765 s.
- Marchionni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedà G, Mancini C. Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxicillin as basic treatment (ECOBES, European Chronic Obstructive Bronchitis Erdosteine Study). Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33: 612–618.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM et al. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1255–1276.
- Moretti M, Bottrighi P, Dallari R et al. The effect of long-term treatment with erdosteine on chronic obstructive pulmonary disease: the EQUALIFE Study. Drugs Exp Clin Res 2004; 30: 143–152.
- Moretti M.: Pharmacology and Clinical Efficacy of Erdosteine in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Expert Rev Resp Med 2007; 13:
- Marchionni CF, Moretti M, Muratori M et al. Effects of erdosteine on sputum biochemical and rheologic properties: pharmacokinetics in chronic obstructive lung disease. Lung 1990; 168: 285–293.
- Ghiringhelli GMC. Cross-over clinical study of efficacy and tolerability of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchial disease in stable hypersecretive phase: controlled double-blind study vs placebo. Arch Med Interna 1995; 47: 113–120.