

Erdosteine (ERDOMED®) подобрява бронходилататорния отговор към Salbutamol при пациенти с лека и умерена ХОББ

Р. гал Негро, М. Висконти, Ф. Тревизан, С. Бертако, С. Микелето, С. Тонела
Белодробно отделение, Главна болница Орланди, Бусоленто, Италия

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е прогресивно състояние, което се характеризира с недостиг на въздух, в повечето случаи необратимо. Оксидативният стрес и хроничното белодробно възпаление са важни отличителни елементи в патогенезата на ХОББ и повлияват няколко фактора на белодробната патология [Rahman, 2005]. Кислород-съдържащите радикали и проинфламаторните цитокини повлияват β_2 -адренорецепторната функция чрез серия от биологични реакции. Тези механизми допринасят за отслабването на отговора към β_2 -адренергичната стимулация при хронично възпаление на дихателните пътища [van Hoof *et al.* 2003; Koto *et al.* 1996].

Erdosteine е оригинална молекула, първоначално разработена като муколитик, но вече счистана за мукомодулятор [Miyake *et al.* 1999].

Целта на настоящото проучване е да проучи дали протекцията на Erdosteine срещу оксидативния стрес и липидната пероксидация може да повлияе краткосрочния отговор към Salbutamol при пациенти с необратима лека до умерена ХОББ.

Методи и материали

Това е рандомизирано, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване, проведено при 30 пациенти с ХОББ (GOLD class 1–2), настоящи пушачи (≥ 10 пакето/зодина), разделени в 3 групи, приемащи Erdosteine 300 мг, N-acetylcysteine (NAC) 600 мг или плацебо два пъти дневно за 10 дни. По време на наблюдението е разрешено приемането само на краткодействащи β_2 -агонисти, ако се наложи (*pro re nata*), като техни-

ят прием е спиран 8–12 часа преди всеки тест за обратимост. Инхалаторни стероиди (ICS) не са били позволени и няколкото ($n=3$) пациенти, лекувани с тях, са спрели употребата им 8 седмици преди началото на проучването. Пациенти с наднормено тегло, диабет и/или наличие на астма с позитивен тест на обратимост (200 ml абсолютна и $a > 12\%$ FEV₁ промяна от началните стойности след прием на Salbutamol 200 μ g) са били изключени.

Чувствителността към Salbutamol 200 μ g е измерена в началото, на 4 и на 10 ден от проучването във всяка една от групите. Преди и 30 минути след инхалацията на Salbutamol 200 μ g е провеждана спирометрия. FEV₁ отговорът към Salbutamol е изразен като процентово изменение на предвидената стойност. Серумните нива на ROS и 8-isoprostane са измерени през същите интервали. Сравнението между режимите е извършено с ANOVA и t-test или Wilcoxon test, като се приема, че $p < 0,05$.

Резултати

Всички пациенти завършват проучването. Нито един пациент не докладва значителна странична реакция и общата поносимост към терапевтичните режими е добра. Повишаването на FEV₁ след прием на Salbutamol е незначително при всички пациенти в началото на проучването. FEV₁-отговорът към Salbutamol е значително подобрен след 4 и 10 дни само в групата на Erdosteine: промените са от $1,38\% \pm 4,4$ (%) в началото до $6,45\% \pm 4,3$ и $6,42\% \pm 4,2$, респективно. Не се наблюдават значителни разлики по време и след лечението в групите на NAC и плацебо. В сравнение с началните стойности това съот-

ветства на абсолютна разлика от +0.1461 (95% CI:-0.002;0.294) и +0.1411 (95% CI:0.065'0.217) на ден 4 и ден 10, респективно във волуметричния отговор към Salbutamol. Erdosteine значително подобрява FEV₁ след 4 и 10 дни (+5.1% и +5.0%; p<0.01 vs. placebo), докато NAC само показва преходен ефект на 4-ия (+3.0%, p<0.05), но не и на 10 ден (+1.3%, p=ns). Нещо повече, наблюдава се леко повишение на FVC стойностите след инхалация на Salbutamol при пациенти, приемащи Erdosteine (Δ FVC: от -0.0021 до 0.1471 на ден 10). Не се наблюдават значителни разлики в тези стойности при NAC и плацебо-групите. В контраст с плацебо, Erdosteine и NAC прогресивно и значително намаляват серумните нива на ROS още на ден 4, а на ден 10 нивата са близки до нормалните граници и при двата терапевтични режима. Серумните концентрации на 8-isoprostane са значително по-ниски в сравнение с началните стойности по време на 10-дневното лечение с Erdosteine, докато в групата на NAC на ден 4 се наблюдава леко понижение в серумните нива, което на 10 ден вече е незначително. В плацебо групата не се наблюдават никакви промени.

Дискусия и изводи

Резултатите от проведеното проучване потвърждават ефикасността на Erdosteine при намаляване на серумните нива на ROS при пациенти, при които оксидативният стрес е очевиден [Dekhuijzen, 2005]. Erdosteine инхибира и липидната пероксидация, както се вижда от значителното понижаване на 8-isoprostane, който е специфичен маркер за тази функция

[Dal Negro et al, 2005]. Най-значимото доказателство от това проучване е представено чрез систематичното и клинично значително подобрене на бронходилататорния отговор след β_2 -агрениргичен прием при едновременен прием на Erdosteine. Erdosteine води до индиректна бронходилатация чрез „ре-сенсублизация“ на β_2 -агрено-рецепторите. Този факт, веднъж потвърден в по-нататъшни контролирани проучвания, може да бъде полезен при дългосрочното лечение на ХОББ.

Литература

1. Dal Negro, RW, Visconti, M., Micheletto, C. and Tognella, S. (2005) Erdosteine 900mg/day leads to substantial changes in blood ROS, e-NO and some chemotactic cytokines in human secretions of current smokers. *Am J Crit Care Med* 171 (Suppl. 2):89.
2. Dal Sasso, M., Bovio, c., Culici, M., Ponti, E. and Braga, P.C. (2002) The SH-metabolite I of erdosteine, a mucolytic drug, enhances the inhibitory effect of salbutamol on the respiratory burst of new ophiids. *Drugs Expert Clin Res* 28:147-154.
3. Dekhuijzen, P.N.R. (2004) Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. *Bur Respir J* 23:629-636.
4. Koto, H., Mak, IC.W, Haddad, E.B., Xu, WE., Salmon, M., Barnes, P. J. et al, (1996) Mechanisms of impaired p-adrenoceptor-induced airway relaxation by interleukin-1 β in vivo in the rat. *J Cull Invest* 98:1780-1787.
5. Miyake, K., Kaise, T., Hosoe, H., Akuta, K., Manabe, H. and Ohmori, K.L. (1999) The effect of erdosteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Biflamm Res* 48:205-20.
6. Rahman, I. (2005) Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 43:167-188.
7. van Hoof, LB., van Bree, L. and Bast, A. (1996) Changes in receptor function by oxidative stress in guinea pig tracheal smooth muscle. *Cent Eur J Public Health* 4:3-5.