

NEANTIBIOTICKÉ SUBSTANCE V LÉČBĚ RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Bylo prokázáno, že mnoho látek neantibiotické povahy se schopností modifikovat vlastnosti a propustnost buněčných membrán má také širokospektré antibakteriální účinky. K těmto substancím patří fenothiazinová psychofarmaka, lokální anestetika, inhibitory protonové pumpy, některá diuretika a mukolytika (mukomodulační látky). Erdosteine je novým mukolytikem, které moduluje produkci a viskozitu tracheobronchiálního sekretu a zároveň má antioxidační vlastnosti. Také bylo zjištěno, že přestože nemá vlastní antibakteriální působení, je schopen ovlivnit adhezivitu některých bakterií k biomembránám.

Klíčová slova: fenothiaziny, bakteriální adhezivita, mukolytika, erdosteine.

NON-ANTIBIOTIC SUBSTANCES IN THERAPY OF RESPIRATORY INFECTIONS

A variety of compounds which are employed in the management of pathological conditions of a non-infectious origin have also been shown to modify cell permeability and to exhibit broad-spectrum antimicrobial activity. In this category may be included phenothiazines, local anaesthetics, proton pump inhibitors, diuretics and mucolytic drugs. Erdosteine is a recently introduced mucocactive drug. It modulates mucous production and viscosity and also exhibits activity against free radicals. It has been observed that, although devoid of antibacterial activity, erdosteine is capable of interfering with bacterial adhesiveness.

Key words: phenothiazines, bacterial adhesiveness, mucolytic drugs, erdosteine.

Úvod

Již na přelomu 19. a 20. století Paul Ehrlich popsal u několika neantibiotických látek (fenothiaziny, methylenová modř) určitou antimikrobiální aktivitu. V současnosti tento seznam čítá několik desítek různorodých substancí, které různými mechanismy účinku zasahují především do syntézy bakteriální stěny (tabulka 1).

Pravděpodobně nejdůkladněji popsanou skupinou jsou v tomto smyslu fenothiazinová psychofarmaka (např. chlorpromazin nebo thioridazin). V experimentech in vitro i in vivo bylo zjištěno, že jsou schopny inhibovat syntetické enzymy bakteriální stěny a blokovat membránově vázané ATPázy. Tímto mechanismem narušují syntézu bakteriální stěny a zvyšují koncentrace antibiotik tamtéž. Působí synergicky s beta-laktamovými, aminoglykosidovými či chinolonovými antibiotiky, ale také s antituberkulotiky (isoniazid, rifampicin, streptomycin) proti kmenům *Mycobacterium tuberculosis*.

Mezi další farmaka s popsánými antibakteriálními účinky patří některá anestetika a antiarytmika (fenobarbital, lidocain, procain), u nichž byla zjištěna aktivita např. proti *Staph. aureus* nebo *E. coli*. Zmíněné léky ovlivňují vlastnosti (propustnost, potenciál) buněčných membrán. Jiným příkladem je použití inhibitorů protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol) nebo bismutu v eradikačních kombinacích *H. pylori*.

Mukolytika

Mezi neantibiotické substance, které mají synergické účinky s antibiotiky, patří také mukolytika, která zvyšují účinnost antibiotik. Některá z mukolytik mají dokonce vedle ovlivnění kvality bronchiálního sekretu schopnost blokovat adhezi bakteriálních patogenů na respirační epitel, a potom můžeme přímo hovořit o antimikrobiálním působení.

Mukolytika (mukomodulační léky) jsou indikována k terapii nemocí dýchacích cest s nadprodukcí hlenu (chronická bronchitida, faryngitida, laryngitida, sinusitida, chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, cystická fibróza). Ovlivňují kvalitu bronchiálního sekretu a usnadňují tak evakuaci hlenu a upravují tzv. mukociliární clearance. Jejich mechanismem účinku je většinou štěpení disulfidických vazeb v molekulách glykoproteinů hlenu. Stejně působí také nejnovější zástupce této skupiny, erdosteine, u nějž byly zjištěny další užitečné vlastnosti.

Klinická účinnost mukolytik je často diskutována ve světle medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine). Určitou odpověď na tyto pochybnosti přináší nedávná metaanalýza Poolea, která zahrnovala 4 143 pacientů v 23 randomizovaných klinických studiích. Jednalo se o pacienty s chronickou bronchitidou a chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), kteří byli léčeni některým mukolytikem minimálně po dobu 2 měsíců. Analýza ukázala významné snížení počtu akutních exacerbací o 29 %, což odpovídalo 2,7 exacerbacím ročně. Také délka

Tabulka 1. přehled některých neantibiotických substancí s antimikrobiálním účinkem

léčivo/skupina léčiv	citlivé kmeny
fenothiaziny • chlorpromazin • promethazin • thioridazin	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Mycob. tuberculosis</i> , <i>Herpes simplex virus</i>
inhibitory protonové pumpy bismuth	<i>H. pylori</i>
anestetika • fenobarbital • lidocain	<i>E. coli</i> , <i>Ent. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
diuretika • amilorid • triamteren	<i>Ent. faecalis</i> , <i>Str. pyogenes</i>
propranolol	<i>Staph. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>

exacerbace se zkrátila o 0,56 dne. Převedením účinnosti mukolytik na hodnotu NNT (number needed to treat) bylo dosaženo čísla 6, což znamená, že je mukolytikem nutné léčit 6 pacientů, aby jeden z nich byl bez akutní exacerbace chronické bronchitidy po dobu 2 měsíců.

Erdosteín

Erdosteín má mukomodulační vlastnosti srovnatelné s jinými mukolytiky. Jedná se o derivát methioninu, strukturně podobný acetylcysteinu. Narušuje disulfidické vazby v glykoproteinech hlenu, čímž zvyšuje jeho fluiditu. Vedle toho byly u erdosteínu popsány také antioxidační vlastnosti, pravděpodobně je také schopen do určité míry bránit štěpení elastinu elastázami a přispívá k obnovení poškozené chemotaktické aktivity polymorfonukleárních leukocytů.

Erdosteín má také určitou antibakteriální aktivitu, která je způsobena bloádou vazby respiračních patogenů na epitel dýchacích cest. Erdosteín je schopen štěpit disulfidové vazby, které vytváří adhezující bakterie s povrchem respiračního epitelu. Tento účinek byl potvrzen jak experimentálně, tak klinicky. V podmínkách in vitro erdosteín potencoval inhibiční působení makrolidového antibiotika clarithromycinu (vyjádřené hodnotou minimální inhibiční koncentrace – MIC) proti kmenu *Staphylococcus aureus*.

Literatura

1. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemot* 1997; 40: 319–327.
2. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. *Drugs* 1996; 52: 875–881.
3. Braga PC, Zuccotti T. Bacterial adhesiveness. Effects of the SH metabolite of erdosteine plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy* 2001; 47: 208–214.
4. Dal Sasso M, Bovio C. The combination of the SH metabolite of erdosteine and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exptl Clin Res* 2002; 28: 75–82.

Zároveň došlo k prodloužení doby účinku clarithromycinu asi o osm hodin. V jiné experimentální studii zvyšoval erdosteín antiadhezivní účinky ciprofloxacinu proti *Staph. aureus* a *E. coli*.

V klinické studii s 240 pacienty ve fázi exacerbace chronické obstruktivní plicní nemoci zesiloval erdosteín (600 mg denně) antibakteriální účinnost ciprofloxacinu. Při použití kombinace ciprofloxacin + erdosteín zaznamenalo klinické zlepšení 97 % pacientů oproti 82 % pacientů ve skupině ciprofloxacin + placebo ($p < 0,001$). Erdosteín také zlepšuje průnik antibiotik do sputa, jak bylo prokázáno v kombinaci s amoxicilinem. V této studii byl průměrný pokles příznaků o 60 % ve skupině erdosteínu oproti 41 % ve skupině placeba.

Závěr

Výhodami použití neantibiotických substancí s antibakteriálními účinky je možnost využití jejich synergického účinku s antibiotiky, možnost redukovat jejich dávku a tím snížit výskyt nežádoucích účinků a klesá také riziko vzniku rezistence vůči antibiotikům. K těmto látkám patří mukolytikum erdosteín, který má vedle mukomodulačních účinků také antioxidační, antiadhezivní a antibakteriální vlastnosti.

5. Titti G, Lizzio A. A controlled multicenter pediatric study in the treatment of acute respiratory tract diseases with the aid of a new specific compound, erdosteine (IPSE, Italian Pediatric Study Erdosteine). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 402–407.
6. Poole J, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1271.