

Farmakologický profil erdosteinu – známá molekula – nové efekty

Hana Kotolová¹, Martina Nováková^{1,2}

¹Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

²Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno

Erdostein patří ke známým thiolovým mukoaktivním léčivům, jehož efektu se využívá u respiračních infekcí. V poslední době z odborných zjištění vyplývá, že efekt erdosteinu je komplexnější a může významným způsobem přispět ke zvládnutí respiračního infektu. Do popředí vystupují jeho antioxidační a protizánětlivé vlastnosti, resp. s nimi související antivirové vlastnosti, a také schopnost snižovat bakteriální přilnavost a zvyšovat účinky některých antibiotik. Erdostein představuje komplexní terapeutickou možnost jak na poli samoléčení respiračních infekcí, tak i u dalších respiračních onemocnění.

Klíčová slova: erdostein, mukomodulancia, respirační onemocnění.

Pharmacological profile of erdosteine – known molecule – new effects

Erdostein belongs to the well-known thiol mucoactive drugs, whose effect is used in respiratory infections. Recently, expert findings show that the effect of erdosteine is more complex and can significantly contribute to the management of respiratory infections. Its antioxidant and anti-inflammatory properties come to the fore, or antiviral properties associated with them, as well as the ability to reduce bacterial adhesion and increase the effects of some antibiotics. Erdostein represents a comprehensive therapeutic option both in the field of self-treatment of respiratory infections and in other respiratory diseases.

Key words: erdostein, mucomodulation, respiratory disease.

Úvod

Mukoaktivní látky jsou běžně využívány u onemocnění horních i dolních dýchacích cest zahrnujících akutní respirační infekce, ale i chronickou bronchitidu a chronickou obstrukční plicní nemoc. Jedná se tedy o onemocnění, která jsou společně manifestována zvýšenou sekrecí hlenu (1).

Nosem a ústy se do dýchacích cest a plic každého člověka kromě molekul plynů neustále dostávají také četné prachové částice, alergeny, viry, plísňe, bakterie a mnohé další škodliviny, které je třeba průběžně odstraňovat. Navázání těchto škodlivin a jejich postupný pohyb (orálním směrem) po povrchu řídkého hlenu kryjícího respirační epitel je důležitou součástí mukociliární clearance (MC). MC závisí mimo jiné na fyzikálních vlastnostech hlenové dvojvrstvy, interakcích mezi hlenem, ciliemi a v neposlední řadě také na pohybu dýchacích cest. Tvorba a odstraňování hlenu je zcela klíčovou součástí tohoto obranného mechanismu respiračního traktu, jehož dalšími složkami jsou koordino-

vaná ciliární činnost, efektivní kašel, nespecifická a specifická imunitní funkce sliznice. Mnoho respiračních onemocnění však bývá provázáno patologickou retencí hlenu, obvykle způsobenou různě vyjádřenou kombinací neadekvátní hypersekrece a defektu MC. Hlenový sekret zadržovaný v dýchacích cestách následně může způsobovat různě významnou bronchiální obstrukci. Navíc představuje vhodné medium pro vznik a rozvoj infekce, která sekundárně zánětlivě poškozuje respirační epitel a dále zhoršuje MC (2).

Mukoaktivní látky obecně zlepšují viskoelastické vlastnosti hlenu, upravují jeho sekreci, snižují viskozitu sputa a zvyšují mukociliární transport. Většina mukoaktivních léčiv je schopna ovlivnit kvalitu hlenu, jen některá mají i další zajímavé farmakologické účinky zahrnující antioxidační efekt a ovlivnění bakteriální adhezivitu. Metaanalýza z roku 2018 sledovala dostupné studie potvrzující farmakodynamický efekt jednotlivých zástupců mukoaktivních látek (3).

Z analýzy dostupných studií vychází následující tabulka 1.

Tab. 1. Farmakodynamický efekt mukoaktivních léčiv

	Erdostein	N-acetylcystein	Ambroxol	Karbocystein
Mukolytická účinnost	ANO	ANO	NE	SLABÉ
Mukoregulační účinnost	ANO	ANO	ANO	ANO
Antioxidační účinky	ANO	ANO	SLABÉ	SLABÉ
Bronchiální protizánětlivé účinky	ANO	ANO	NE	SLABÉ
Účinky proti adhezi bakterií	ANO	SLABÉ	NE	NE
Účinky na surfaktant	NE	NE	ANO	SLABÉ
Účinky na mukociliární transport	ANO	ANO	ANO	SLABÉ

Upraveno dle 3

Jako zajímavá mukoaktivní látka se jeví erdostein.

Erdostein má širokou škálu zajímavých farmakologických vlastností, významných pro léčbu onemocnění dýchacích cest.

Erdostein

Molekula byla objevena a vyvinuta v Itálii společností Edmond Pharma, dnes je předepisována pro chronické a akutní respirační poruchy ve více než 40 zemích světa.

Erdostein je chemicky [[2-oxo-2-[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)amino]ethyl]thio]-octová kyselina.

Strukturní vzorec: $C_8H_{11}NO_4S_2$

Molekulová hmotnost: 249,3

Erdostein je bílý mikrokrystický prášek bez zápachu. Jeho molekula je charakteristická přítomností dvou atomů síry. Jeden atom síry je v alifatickém postranním řetězci a druhý atom je v heterocyklickém thiolaktonovém kruhu.

Erdostein je syntetický derivát aminokyseliny methioninu. Je rychle absorbován a metabolizován v játrech na 3 aktivní metabolity, z nichž nejvíc zastoupený a nejúčinnější je N-thioglycyl-homocystein (Metabolit 1 – Met-1) s volnou sulfhydrylovou (-SH) skupinou. Jedná se tedy o orální proléčivo.

Erdostein se váže na plazmatické bílkoviny z 64,5 %. Vylučován je močí a stolicí, kde se nachází pouze anorganické sulfáty. Eliminační poločas erdosteinu i jeho metabolitů je více než 5 hodin. Opakované podání či příjem potravy neovlivňují farmakokinetický profil přípravku. (4, 5). Erdostein je obecně velmi dobře snášen, nežádoucí účinky jsou minimální, ojediněle byly popsány GIT intolerance. Pro nedostatek informací se nedoporučuje jeho podávání v graviditě a laktaci. Lékové interakce nebyly popsány (4).

Mukomodulační účinek

Metabolity erdosteinu mají ve své struktuře obsaženy dvě vázané sulfhydrylové skupiny, které jsou při jaterní biotransformaci uvolněny a napadají disulfidické můstky vázající vzájemně glykoproteinová vlákna bronchiálního sekretu, a tím způsobují snížení elasticity a viskozity hlenu. Dochází tak k zefektivnění mukociliárního transportu, zvýšená fluidita hlenu usnadňuje jeho expektoraci z horních a dolních cest dýchacích (5, 6).

Antibakteriální aktivita

Thiolové sloučeniny mají schopnost snižovat adhezi bakterií k respiračnímu epitelu a tvorbu bakteriálního biofilmu (7).

Schopnost thiolových sloučenin snižovat přilnavost bakterií k epitelu byla popsána zejména u orofaryngeálního epitelu. Navíc tyto sloučeniny napomáhají zvýšit odlučování bakterií, a to bez ovlivnění jejich virulence. Tyto účinky se samozřejmě liší podle hostitelů a kmenů (8).

Antibakteriální účinek erdosteinu vychází ze schopnosti omezovat bakteriální kolonizaci, a tím snižovat riziko superinfekce. Mikrobiální kolonizaci dýchacích cest umožňují fimbrie – bílkovinná vlákna nacházející se na povrchu bakteriálních buněk. Fimbrie zajišťují adhezi bakterií ke sliznicím dýchacího traktu. Erdostein v in vitro studii prokázal pozitivní účinek na narušení struktury fimbrií s následnou sníženou adhezí bakterií k epitelu (9).

Další studie in vitro zdůraznily antibakteriální aktivitu Met-1, aktivního metabolitu erdosteinu, který je schopen snížit přilnavost bakterií k buňkám lidské sliznice dýchacích cest. Předpokládána antibakteriální aktivita je založena na schopnosti molekul Met I nesoucích redukující SH skupiny otevírat disulfidové vazby přítomné v bílkovinných podjednotkách fimbrií, což vyvolává stereochemické konformační změny, které interferují s vazebnými fimbriemi k receptorům na slizničních buňkách. Tento mechanismus předpokládá také studie in vitro (10), která sledovala vliv kombinace Met-1 a ciprofloxacinu a popsala zesílený antiadhezivní účinek antibiotika. V této práci zvýšila vhodná koncentrační kombinace Met-1 a ciprofloxacinu inhibici přilnavosti *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli* k buňkám lidské sliznice ve srovnání se samotným ciprofloxacinem. Obdobný účinek byl pozorován v jiné studii (11), která studovala kombinace Met-1 s klarithromycinem. Současné podávání Met-1 a klarithromycinu zesílilo inhibici přilnavosti *Staphylococcus aureus* k buňkám lidské sliznice ve srovnání se samotným antibiotikem, a tak dále tato kombinace prodloužila inhibici bakteriální adheze na lidské slizniční buňky.

Duální antibakteriální účinek erdosteinu je tedy dán inhibicí bakteriální adheze a schopností zvýšit koncentrace antibiotik ve sputu a urychlit jejich nástup účinku. Tato zjištění naznačují, že erdostein, pokud je podáván v kombinaci s antibiotiky, kromě svého mukomodulačního účinku na hlen může také potencovat antiadhezivní účinek antibiotik, a tak zlepšit klinický vývoj těchto infekcí.

Ovlivnění bakteriálního biofilmu

Jednou z příčin problematické léčby onemocnění způsobených rezistentními bakteriálními kmeny je výrazná schopnost těchto původců infekcí tvořit biofilm. Biofilm je biologický útvar představující společenství většího množství mikrobiálních buněk, které jsou pevně přichyceny k povrchu nebo k sobě navzájem a obaleny mimobuněčnou maticí

vytvořenou produkty těchto mikroorganismů. Biofilm slouží k ochraně mikrobů před nepříznivými vlivy vnějšího prostředí. Předpokládá se, že přibližně 80 % mikrobiálních infekcí je způsobeno mikrobiálními biofilmy. Terapie infekcí způsobených bakteriálními biofilmy je náročná, protože bakterie uspořádané do agregátů v matici produkujících extracelulární polymerní látky (EPS) jsou několikanásobně odolnější vůči účinku antibiotik. Biofilmy jsou odolné vůči antibiotikům, proto je samostatná antibiotická léčba v tomto případě účinná jen omezeně. Je třeba hledat prostředky, které do něj dokážou proniknout. Jako jednou z terapeutických možností byl popsán účinek mukolytických látek, které ve zralých biofilmech narušují ochrannou matici EPS a zvyšují penetraci podaných antibiotik (12).

Ve studii in vitro z roku 2022 byl hodnocen efekt erdosteinu v kombinaci s různými antibiotiky proti klinicky významným bakteriálním biofilmům, který tvořil *Staphylococcus aureus* citlivý na meticilin a rezistentní na meticilin (MSSA a MRSA). V experimentu byl použit aktivní metabolit erdosteinu (Met-1). Se zvyšující se koncentrací erdosteinu došlo na koncentraci závislému snížení hmoty a životaschopnosti biofilmu při podání antibiotik vankomycinu a linezolidu u biofilmu MRSA, stejně tak při podání amoxicilinu/klavulanátu a levofloxacinu u biofilmů MSSA. Samotná antibiotika měla sníženou účinnost proti 24hodinovým biofilmům, zatímco účinek kombinace erdostein-antibiotikum byl významně vyšší proti 24hodinovým biofilmům (MRSA a MSSA) (13).

Při podání erdosteinu s některými antibiotiky se pak mluví o synergickém efektu, neboť bylo pozorováno, že jejich společné podání zvyšuje účinnost antibiotické terapie. Pro vysvětlení synergického efektu s antibiotiky lze zvážit určitě několik farmakodynamických účinků erdosteinu. Jednak je to schopnost narušit disulfidové vazby nacházející se v matici EPS, jednak je to ale i jeho schopnost antioxidačního působení, tím, že zabraňuje např. tvorbě reaktivních forem kyslíku (ROS), zvyšuje aktivitu endogenních antioxidačních enzymů ve tkáních a snižuje tkáňové hladiny oxidu dusnatého a xanthinoxidázy, které katalyzují produkci volných kyslíkových radikálů (14).

Antioxidační efekt

Při zánětlivé reakci organismu dochází k produkci reaktivních forem kyslíku, oxidativní stres je spojován s přímým poškozením plicních struktur. Glutathion (GSH) chrání imunitní buňky hostitele prostřednictvím svého antioxidačního mechanismu a je zodpovědný za jejich optimální fungování. GSH je považován některými odbornými sděleními za nejdůležitějšího nosiče antioxidační aktivity. Mezi jeho hlavní schopnosti patří neutralizace volných radikálů, detoxikace těžkých kovů, je důležitý pro správnou funkci imunitního systému, vykazuje protizánětlivou aktivitu atd. V odborných sděleních bylo popsáno, že jeho snížená hladina zvyšuje buněčnou zranitelnost vůči oxidativnímu stresu.

V souvislosti s proběhlou celosvětovou pandemií covidu-19 se nabízí myšlenka, zdali je možné pomocné využití mukoaktivních látek i u tohoto onemocnění. Navržené hypotézy pracují s hladinou glutathionu a její možnou stabilizací pomocí mukoaktivních látek. GSH chrání imunitní buňky hostitele prostřednictvím svého antioxidačního mechanismu a je zodpovědný za jejich optimální fungování. Klinické studie ukazují, že vyšší hladiny glutathionu mohou ochraňovat daného

jedince a snižovat tak jeho náchylnost na virové infekce. Glutathion inhibuje replikaci různých virů a zdá se, že antivirová vlastnost GSH brání zvýšené virové zátěži a následnému masivnímu uvolňování zánětlivých buněk do plic – „cytokinová bouře“.

Byla navržena hypotéza, která předpokládá, že endogenní nedostatek glutathionu je rozhodujícím faktorem zvyšujícím oxidativní poškození plic vyvolané SARS-CoV-2 a ve výsledku vede k závažným projevům, jako je syndrom akutní respirační tísně, multiorgánové selhání a smrt (15, 16, 17, 18).

Podle in vitro studie z roku 2023 se výzkumníci zabývali potenciálem erdosteinu a jeho aktivního metabolitu Met-1 v léčbě tohoto onemocnění. Účelem studie bylo vyhodnotit účinky erdosteinu a Met-1 na dráhy vrozené imunity zprostředkované interferony typu 1 a inflamasonem v buňkách A549 infikovaných SARS-CoV-2. Autoři výzkumu dále analyzovali glutathionovou dráhu ve snaze popsat dopady na oxidační stres. Erdostein a jeho aktivní metabolit Met-1 aktivovaly antivirovou imunitní odpověď stimulací drah interferonů typu 1 a inflamasonu. Obě dotčené molekuly vykazovaly antioxidační účinek, který může zpozdit nebo zmírnit poškození buněk, a to zejména prostřednictvím jejich schopnosti vychytávat volné radikály. Tato zjištění naznačují, že erdostein a Met-1 by mohly mít efekt v léčbě virových infekcí (19).

Na jednu z možných otázek, zdali je možné využití mukoaktivních látek u onemocnění covid-19, odpovídá publikovaná otevřená klinická studie z roku 2020, která sledovala vliv erdosteinu na dušnost a kvalitu života u pacientů se závažným průběhem tohoto onemocnění. Pacienti s pneumonií a těžkým respiračním selháním po propuštění z nemocnice do domácí péče s přetrvávající respirační symptomatikou dostávali dvakrát denně 300 mg erdosteinu. Byla sledována dušnost a kašel a jejich vliv na kvalitu života. Po 15 dnech bylo u pacientů konstatováno výrazné zlepšení kvality života související se sníženou dušností a kašlem jak v klidu, tak i během denních činností (20). Další dostupná otevřená klinická studie publikovaná v roce 2022 sledovala také pacienty po těžkém průběhu onemocnění covid-19 s přetrvávajícími příznaky zahrnující, dušnost, kašel a únavu, které se negativně projevovaly na kvalitě života pacientů. Tito pacienti po propuštění z nemocnice užívali erdostein v dávce 300 mg dvakrát denně po dobu 30 dnů. Kontrolní skupina neužívala žádnou speciální léčbu (pacienti používali pouze svoji chronickou medikaci). Po skončení sledování bylo konstatováno, že skupina léčená erdosteinem dosáhla významných klinických změn a vykazovala nižší míru dušnosti a lepší parametry kvality života (21). Vzhledem ke známým skutečnostem, že respirační symptomy, hlavně pocit horšího dechu, kašel, únava, včetně bolesti na hrudníku, se u nemocných vyskytují i několik měsíců po prodělané infekci covid-19, může erdostein významně přispět ke stabilizaci a ovlivnění tohoto onemocnění (20, 21).

Erdostein snižuje tvorbu kyslíkových radikálů, zvyšuje koncentraci glutathionu, má protektivní vliv na dýchací cesty, předchází poškození respiračního traktu smogem a kouřem. Erdostein vykazuje i lokální antiflogistický efekt snížením tvorby některých prozánětlivých cytokinů a eikosanoidů, zvyšuje koncentraci IgA, tlumí chemotaxi a aktivaci polymorfonukleárů (22).

Inzerce

Klinické souvislosti erdosteinu u akutních a chronických respiračních infekcí

Nadužívání či nesprávné používání antibiotik u akutních respiračních onemocnění je všeobecně stále realitou, přestože racionální antibiotická politika je už dlouho zájmem nejen národním, ale i celoevropským. Odborná literatura uvádí, že až 60 % infekcí dýchacích cest u dětí i dospělých je neadekvátně léčeno ATB. Na základě těchto skutečností byla provedena neintervennční multicentrická studie „ERICA“, která sledovala dětské pacienty s recidivujícími respiračními infekcemi opakovaně léčenými ATB a hodnotila možný přínos erdosteinu na trvání a tíži příznaků a rozvoje komplikací. Do studie bylo zařazeno více než 340 dětských pacientů, kteří v sezóně 2013/2014 opakovaně užívali ATB pro akutní respirační infekci. V následující sezóně byl u pacientů při prvních příznacích respirační infekce (dle klinického stavu) nasazen přednostně erdostein. Výsledek studie konstatoval, že včasnou léčbou erdosteinem můžeme ovlivnit rozvoj infekce dýchacích cest, snížit tíži příznaků a rozvoj komplikací. U takto léčených dětí byla redukována spotřeba empiricky nasazovaných ATB o více než 95 % (23).

V roce 2017 byla dokončena studie RESTORE, která hodnotila vliv přidání erdosteinu k udržovací léčbě CHOPN na výskyt a délku trvání exacerbací. Jednalo se o prospektivní randomizovanou dvojité zaslepenou a placebem kontrolovanou studii, které se účastnilo 445 pacientů ve věku 40–80 let s CHOPN ve stadiu II/III. Ve studii RESTORE byl potvrzen preventivní účinek erdosteinu na redukci rizika vzniku akutních exacerbací bez ohledu na to, zda byly, nebo nebyly pacientům současně podávány inhalační kortikoidy (22).

V rámci post hoc analýzy studie RESTORE z roku 2022, bylo konstatováno, že přidání erdosteinu k obvyklé udržovací léčbě CHOPN vede u nemocných se střední bronchiální obstrukcí dle GOLD2 ke snížení

výskytu exacerbací, zkrácení systémové kortikoterapie a nižší potřebě antibiotik. Současně tito pacienti uváděli při léčbě erdosteinem zlepšení kvality života související se zdravím a subjektivní zmírnění CHOPN (24).

Dostupnost erdosteinu

Erdostein představuje komplexní terapeutickou možnost jak na poli samoléčení respiračních infekcí, tak i u dalších respiračních onemocnění. Pro samoléčení je dostupný ve formě granulí pro přípravu suspenze, je určen pro děti od 12 let, mladistvé a dospělé k léčbě akutních i chronických onemocnění horních a dolních dýchacích cest. Na lékařský předpis jsou k dispozici lékové formy erdosteinu zahrnující prášek pro přípravu suspenze určený pro děti od 15 kg a tvrdé tobolky pro dospělé (4) (Tab. 2).

Tab. 2. Dostupnost erdosteinu

Léčivo		Léková forma	Typ výdeje	Schválené použití u věkových kategorií dle SPC
erdostein	Erdomed®	prášek pro perorální suspenzi	RP	Děti od 15 kg
		granule pro perorální suspenzi	VP	Od 12 let
		tvrdé tobolky	RP	dospělí

VP – volně prodejný; RP – na lékařský předpis (dle SÚKL 02/2024)

Závěr

Erdostein má širokou škálu zajímavých farmakologických vlastností, významných pro léčbu onemocnění horních i dolních dýchacích cest. Erdostein představuje komplexní terapeutickou možnost jak na poli samoléčení respiračních infekcí, tak i u dalších respiračních onemocnění.

LITERATURA

- Kotolová H, Hammer T. Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých, Prakt. lékáren. 2020;16(4):233-242 doi: 10.36290/lek.2020.037
- Koblížek V, Sedláček V, Prachařová Š. Mukoaktivní medikace u infekčních a zánětlivých onemocnění dýchacích cest, Interní Med. 2009;11(12):539-543.
- Dal Negro R, Pozzi E, Cella SG. Erdosteine: Drug exhibiting polypharmacy for the treatment of respiratory diseases. Pulm Pharmacol Ther.2018;53:80-85. doi:10.1016/j.pupt.2018.10.005
- Erdostein – SPC přípravku – SÚKL 02/2024.
- Procházková M, Doležal T. Erdosteinum, Remedia 2004;14(4):297-304.
- Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, et al. Antitussive drugs—past, present, and future. Pharmacol Rev. 2014;66(2):468-512. Published 2014 Mar 26. doi:10.1124/pr.111.005116
- Cazzola M, Page C, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. Drugs. 2020 Nov;80(17):1799-1809. doi: 10.1007/s40265-020-01412-x.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. Trends Pharmacol Sci. 2019;40(7):452-463. doi:10.1016/j.tips.2019.04.015
- Braga PC, Dal Sasso M, Sala MT, Gianelle V. Effects of erdosteine and its metabolites on bacterial adhesiveness. Arzneimittelforschung. 1999;49(4):344-350. doi:10.1055/s-0031-1300425
- Dal SM, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdosteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. Drugs Exp Clin Res. 2002;28(2-3):75-82.
- 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(3):208-214. doi:10.1159/000063223
- Pinto Rita M, Soares Filipa A, Reis Sallette, et al. Innovative Strategies Toward the Disassembly of the EPS Matrix in Bacterial Biofilms Frontiers in Microbiology vol. 11 2020 doi:10.3389/fmicb.2020.00952
- Pani A, Lucini V, Dugnani S, Scaglione F. Erdosteine enhances antibiotic activity against bacteria within biofilm. Int J Antimicrob Agents. 2022;59(3):106529. doi:10.1016/j.ijantimicag.2022.106529
- Maurizio Moretti, Carlo Felice Marchioni: An overview of erdosteine antioxidant activity in experimental research, Pharmacological Research, 2007;55(4):249-54. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2006.12.006.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. COPD. 2017;14(5):552-563. doi:10.1080/15412555.2017.1347918
- Polonikov A. Endogenous Deficiency of Glutathione as the Most Likely Cause of Serious Manifestations and Death in COVID-19 Patients. ACS Infect Dis. 2020 Jul 10;6(7):1558-1562.
- Kotolová H. Symptomatická léčba chřipky, nachlazení a COVID-19, Doporučený postup, ČLK, 2021
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID19 (Review). Int J Mol Med. 2020;46(1):17-26. doi:10.3892/ijmm.2020.4575
- Strizzi S, Danzo F, Vanetti C, et al. Erdosteine and its metabolite Met-1 modulate innate immunity and stress oxidative state in SARS-CoV-2 infection. e-poster, ID3854. ERS International Congress, Milano, 2023 Sep 9–13.
- Santus P, Tursi F, Croce G, et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. Multidis Res Med 2020; 15:713.
- Feshchenko YI, Ostrovskyy MM, Varunkiv OI, Horovenko NH. Improved quality of life and dyspnea with erdosteine in COVID-19 patients after hospital discharge. Minerva Respir Med 2022;61:54-62. doi: 10.23736/S2784-8477.22.01992-1
- Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al, RESTORE group. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. Eur Respir J 2017;50(4): 1700711, doi: 10.1183/13993003.00711-2017.
- Kopřiva F, Látalová V. Improving the Primary Care Management of Preschool Children with Recurrent Acute Respiratory Tract Infections in the Czech Republic: Prompt Use of Erdosteine Can Reduce Antibiotic Prescribing. Quality in Primary Care. 2019;27(4):36-42.
- Calverley PMA, Papi A, Page C, et al. The effect of maintenance treatment with erdosteine on exacerbation treatment and health status in patients with COPD: a post-hoc analysis of the RESTORE dataset. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:1909-1920, doi: 10.2147/COPD.S369804.