

ประสิทธิภาพของ Erdosteine สำหรับป้องกันการเกิดอาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

กันต์กนก ชัยผดุง, กรรณิ์ พิมพ์เอี่ยม

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การเกิดอาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: AECOPD) หมายถึง การทรุดลงของอาการอย่างเฉียบพลันจนทำให้ต้องเพิ่มหรือปรับเปลี่ยนการรักษา ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วย COPD เนื่องจากเป็นสาเหตุนำไปสู่การเสียชีวิตได้หากรักษาไม่ทันที่ ดังนั้นนอกจากการรักษาตามขั้นตอนหรือตามความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยที่สามารถคุมอาการของโรคได้ดีแล้ว ยังต้องคำนึงถึงการรักษาในกรณีที่เกิด AECOPD และการป้องกันการเกิด AECOPD ซ้ำด้วย การป้องกันการเกิด AECOPD และลดอัตราการเสียชีวิต เป็นอีกหนึ่งเป้าหมายหลักในการรักษา COPD นอกจากการลดอาการในปัจจุบัน ตาม Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline ใน GOLD guideline ปี 2021 ได้กล่าวถึงการรักษาด้วย erdosteine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม mucoregulators หรือ mucolytics ว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด AECOPD ได้ดี เช่นเดียวกับ N-acetylcysteine และ carbocysteine และมีคุณสมบัติเพิ่มเติมจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน เพราะนอกจากมีฤทธิ์ละลายเสมหะแล้ว ยังมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ด้านเชื้อแบคทีเรีย และสามารถเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะเมื่อรับประทานควบคู่กัน โดยพบว่าการให้ยาในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้งในระยะยาวสามารถลดจำนวนครั้งการเกิด AECOPD ลดระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การรับรสที่เปลี่ยนไป อาการทางระบบประสาท ปวดศีรษะ และการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ แต่พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ดี จึงอาจพิจารณานำ erdosteine มาใช้ในผู้ป่วย COPD ทั้งในระดับอาการน้อยและอาการปานกลางถึงรุนแรงที่มีประวัติการเกิด AECOPD บ่อยครั้งโดยใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาหลักในการป้องกันการเกิด AECOPD

คำสำคัญ: โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การเกิดอาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เออร์โดสทีน

รับต้นฉบับ: 23 เม.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 27 พ.ค. 2564 , รับลงตีพิมพ์: 2 มิ.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: กันต์กนก ชัยผดุง ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail: auikankanok@gmail.com

Efficacy of Erdosteine for Preventing Acute Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Kankanok Chaipadung, Kornrat Pimeaim

Pharmacy Department. Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

An acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) is an acute worsening of symptoms needing additional treatment or change of treatment. It is a major problem for COPD patients as it can lead to death if not treated promptly. Therefore, in addition to treatment according to stages or severity of the disease in patients with stable COPD, the treatment in the event of AECOPD and the prevention of recurrence of AECOPD must also be taken into account. Prevention of AECOPD and reduction of mortality, in addition to reducing current symptoms, are other main treatment goals according to the Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline. The 2021 GOLD guideline stated that erdosteine, a class of mucoregulators or mucolytics, has been shown to be effective in preventing AECOPD similar to N-acetylcysteine and carbocysteine. It has additional properties from other drugs in the same group. Besides its mucolytic activity, it also has properties as an antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial agent, and can enhance the effect of antibiotics when administered concurrently. It was found that long-term dosing of 300 mg 2-3 times a day was able to significantly reduce the number of AECOPD incidents, and reduce the duration of hospitalization. The most common adverse reactions were gastrointestinal disorders including nausea, vomiting, diarrhea, altered taste, neurological symptoms, headache and respiratory tract infections. However, patients tolerated adverse drug reactions well. Therefore, erdosteine may be considered for use in mild and moderate to severe COPD patients with a history of frequent AECOPD as adjunctive therapy to main AECOPD prophylactic treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, erdosteine

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือ (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) เป็นโรคที่มีการดำเนินโรคแบบเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ ผู้ป่วยจะมีการลดลงของเวลา เมื่อตรวจร่างกายจะพบการอุดกั้นของหลอดลมและมีการอักเสบของปอดร่วมด้วย ปัจจัยเสี่ยงของโรคที่สำคัญ คือ การสูบบุหรี่ ความชุกของการเกิด COPD ทั่วโลกในปี ค.ศ. 2016 (2) คือ 251 ล้านคน และพบว่ามียางานการเสียชีวิตเนื่องจาก COPD ถึง 3.17 ล้านคน World Health Organization (WHO) จัดลำดับโรคที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยทั่วโลก โดย COPD เป็นโรคที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตเป็นลำดับที่ 3 โดยเฉพาะผู้ป่วยในประเทศด้อยพัฒนาและกำลังพัฒนา (2)

สาเหตุหลักที่ทำให้ COPD มีอัตราการเสียชีวิตสูง เนื่องจากการเกิดอาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: AECOPD) การเกิด AECOPD ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง แรงการเสื่อมสมรรถภาพของปอด และเพิ่มโอกาสการเข้าโรงพยาบาลและการเสียชีวิตเนื่องจากภาวะหายใจล้มเหลว (3) การป้องกันการเกิด AECOPD จึงมีความสำคัญ ดังนั้น Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) guideline กำหนดว่า หนึ่งในเป้าหมายของการรักษา COPD คือ การป้องกันและรักษาการเกิด AECOPD

การป้องกันการเกิด AECOPD สามารถทำได้ทั้งวิธีไม่ใช้ยา ได้แก่ การเลิกบุหรี่ การทำหัตถการฟื้นฟูสมรรถภาพปอด และการใช้ยา ได้แก่ ยากลุ่มขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว ยาพ่นสูดที่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนผสม ยากลุ่มยับยั้ง phosphodiesterase (PDE)-4 ยาปฏิชีวนะที่ให้ป็นระยะที่ยาว ยากลุ่มละลายเสมหะ และการฉีดวัคซีน (4) สำหรับ 2021 GOLD guideline ได้กล่าวถึงยา กลุ่มละลายเสมหะที่นอกเหนือจาก N-acetylcysteine (NAC) และ carbocysteine คือ erdosteine ว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด AECOPD ได้ดี (4)

อาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

อาการกำเริบในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือ AECOPD หมายถึง การกำเริบของ COPD ที่เป็นการทรุดลงของอาการอย่างเฉียบพลันจนทำให้ต้องเพิ่มหรือ

ปรับเปลี่ยนการรักษา AECOPD สัมพันธ์กับการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ การสร้างเสมหะที่เพิ่มขึ้นจนร่างกายผู้ป่วยไม่สามารถขับออกเองได้ และลมที่ค้างอยู่ในปอดเพิ่มขึ้นส่งผลให้เหนื่อยง่ายขึ้นเวลาทำกิจกรรม อาการที่บ่งบอกการเกิด AECOPD ได้แก่ เหนื่อยเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นอาการหลักที่สังเกตได้ชัดเจน ไอมากขึ้น ปริมาณเสมหะเพิ่มขึ้น และเสมหะเปลี่ยนสี ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AECOPD ได้แก่ ผู้ป่วยที่ยังสูบบุหรี่หรือมีคนใกล้ชิดสูบบุหรี่ มลพิษทางอากาศ มีการอุดกั้นของหลอดลมอย่างรุนแรง มีโรคร่วมเป็นโรคหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) ติดเชื้อแบคทีเรีย และไวรัสที่ระบบทางเดินหายใจ มีค่า blood eosinophil count สูง และเคยมีประวัติการเกิด AECOPD มาก่อน (5)

การแบ่งประเภท AECOPD

GOLD guideline ปี 2021 ได้แบ่งความรุนแรงของ AECOPD เป็น 3 ระดับ ได้แก่ 1) อาการรุนแรงน้อย ซึ่งสามารถรักษาด้วยยาพ่นสูดขยายหลอดลมแบบออกฤทธิ์สั้น (short acting bronchodilators: SABs) เท่านั้น 2) อาการรุนแรงปานกลาง คือ สามารถรักษาด้วย SABs ร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะ และหรือการให้ยาสเตียรอยด์แบบรับประทานร่วมด้วย และ 3) อาการรุนแรงมาก คือ จำเป็นต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาล อาจต้องใส่เครื่องช่วยหายใจในกรณีที่รักษาด้วยยาแล้วอาการไม่ดีขึ้น ซึ่งการเกิด AECOPD ระดับนี้อาจทำให้เกิดภาวะหายใจล้มเหลวแบบเฉียบพลันได้ (4)

ยาที่ใช้รักษา AECOPD

การรักษา AECOPD ด้วยยาโดยทั่วไป ใช้ยารักษา 3 กลุ่ม ได้แก่ การให้ SABs เพื่อหวังผลการบรรเทาอาการหอบเหนื่อยในทันที โดยสามารถบริหารยาได้ทั้งวิธีพ่นสูดชนิดที่ใช้ก๊าซ (metered dose inhaler: MDI) และการพ่นละอองฝอย (nebulizer) การให้ยาสเตียรอยด์ทั้งแบบฉีดและรับประทาน สำหรับยารับประทานแนะนำการให้ prednisolone ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 วัน และให้ยาปฏิชีวนะ เพื่อรักษาการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ (4) เมื่ออาการของผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติแล้ว การป้องกันการเกิด AECOPD มีความสำคัญมาก เพราะการเกิด AECOPD หนึ่งครั้ง ทำให้แรงการเสื่อมสมรรถภาพของปอด เพิ่มอัตราการทุพพลภาพและเสียชีวิต (6)

กลุ่มยาป้องกันและลดการเกิด AECOPD

กลุ่มยาที่ใช้เพื่อป้องกันและลดความถี่การเกิด AECOPD ตามคำแนะนำของ GOLD guideline ปี 2021 มีดังแสดงในตารางที่ 1 (4) สิ่งที่แตกต่างกันจาก GOLD guideline ฉบับก่อนคือ ในปี 2021 ได้เพิ่มยา erdosteine ซึ่งเป็นยากกลุ่ม mucolytics สำหรับการป้องกันการเกิด AECOPD ขึ้นมา เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

กลุ่มยาควบคุมเสมหะและยาละลายเสมหะ

การหลั่งเมือกที่ออกมาจากปอด การอักเสบของทางเดินหายใจ และภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการอุดกั้นของหลอดลมในผู้ป่วย COPD การใช้ยาละลายเสมหะจึงมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย กลไกในการช่วยลด AECOPD ของยากกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่มีหลักฐานว่ามีฤทธิ์ลดความเหนียวของเสมหะ ทำให้เสมหะถูกขจัดออกได้ง่ายขึ้น (7) และมีคุณสมบัติในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ พบว่าสารอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุหลักในการเหนียวในร่างกายให้เกิดภาวะเครียด และส่งผลให้เซลล์ในร่างกายได้รับบาดเจ็บและเกิดการอักเสบเรื้อรัง ถ้าร่างกายมีสารต้านอนุมูลอิสระที่

สมดุลต่อสารอนุมูลอิสระ สารต้านอนุมูลอิสระจะสามารถป้องกันร่างกายไม่ให้เกิดภาวะออกซิเดชัน ซึ่งสามารถลดการบาดเจ็บและการอักเสบของเซลล์ในร่างกายได้ (8) ยาในกลุ่มนี้ เช่น N-acetylcysteine (NAC), ambroxol, carbocysteine และ erdosteine เป็นต้น วัตถุประสงค์หลักของการใช้ยากกลุ่มละลายเสมหะในผู้ป่วย COPD คือ ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคบ่อยครั้ง โดยใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาหลักสำหรับการลดการเกิด AECOPD และลดจำนวนวันในการสูญเสียสมรรถภาพทางร่างกายในผู้ป่วย COPD (9)

Poole และ Black (10) วิเคราะห์หือภิมาน (meta-analysis) โดยรวบรวม 23 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาละลายเสมหะในผู้ป่วย COPD และโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis: CB) ที่มีระยะเวลาการศึกษา 2 เดือนถึง 2 ปี เกณฑ์การคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษา คือ การศึกษาต้องเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial: RCT) ในผู้ป่วย COPD หรือ CB ที่ได้รับยาละลายเสมหะอย่างน้อย 2 เดือน ผลลัพธ์หลักในการศึกษา คือ จำนวนครั้งการเกิด AECOPD/CB และจำนวนวันที่ป่วยหรือจำนวนวันที่ใช้ยาปฏิชีวนะ และผลลัพธ์การศึกษารอง คือ สมรรถภาพปอดและอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1. กลุ่มยาที่ใช้ป้องกันและลดความถี่การเกิด AECOPD (4)

กลุ่มยาตามกลไกการออกฤทธิ์	ชื่อยา
ยายายหลอดลม	long-acting beta-adrenoceptor agonist (LABAs) long acting muscarinic antagonist (LAMAs) LABA+LAMA
ยาพ่นสูดที่มีสเตียรอยด์เป็นส่วนผสม	LABA+ICS (inhaled corticosteroids) LABA+LAMA+ICS
ยากกลุ่มยับยั้ง phosphodiesterase (PDE)-4	roflumilast
ยาปฏิชีวนะ	วัคซิ่น macrolides ที่ให้ระยะยาว
ยาละลายเสมหะ	N-acetylcysteine carbocysteine erdosteine
อื่น ๆ	การเลิบบุหรี่ การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด การผ่าตัดลดปริมาตรของปอด รับประทานวิตามินดีเสริม

จากการใช้ยา การศึกษาทั้งหมดเป็นการศึกษาในผู้ป่วย CB 21 การศึกษา และในผู้ป่วย COPD 2 การศึกษา ใช้ยาละลายเสมหะ NAC 12 การศึกษา ใช้ ambroxol 2 การศึกษา ใช้ carbocysteine 2 การศึกษา และใช้ sobrerol, carbocysteine, letosteine, cithiolone, iodinated glycerol, N-isobutyrylcysteine (NIC) และ myrtol อย่างละ 1 การศึกษา การศึกษาพบว่า อัตราการเกิด AECOPD/CB ในกลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะ คือ 0.066 ครั้งต่อเดือน คิดเป็น 0.79 ครั้งต่อปี และจำนวนการเกิด AECOPD/CB ในกลุ่มยาหลอก คือ 2.7 ครั้งต่อปี ซึ่งเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ผู้วิจัยพบว่า ถึงแม้การศึกษาส่วนใหญ่จะเปรียบเทียบ NAC กับยาหลอก แต่ยาละลายเสมหะตัวอื่นที่อยู่ในการศึกษาแสดงผลลัพธ์ด้านการลดจำนวนครั้งการเกิด AECOPD/CB คล้ายกัน คือ สามารถลดการเกิด AECOPD/CB ได้มากกว่ายาหลอก

ส่วนระยะเวลาของการปลอด AECOPD/CB มี odds ratio เท่ากับ 2.22 (95%CI:1.93, 2.54; $P < 0.001$) นั่นคือ กลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะมีระยะเวลาของการปลอด AECOPD/CB มากกว่ากลุ่มยาหลอก 2.22 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จำนวนวันที่ป่วยของกลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะลดลง 0.56 วันต่อคนต่อเดือนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (95% CI: -0.77,-0.37; $P < 0.001$) สำหรับผลการศึกษาจริง ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในการเพิ่มสมรรถภาพและอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่าง 2 กลุ่ม ดังนั้นจึงสรุปผลการศึกษาได้ว่า ในขณะที่เกิด AECOPD/CB ผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายเสมหะมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าและระยะเวลาในการรักษาสั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยาละลายเสมหะ กลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะยังมีระยะเวลาการปลอด AECOPD/CB มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานยาละลายเสมหะเช่นกัน

Decramer และคณะ (11) ได้ทำการศึกษาแบบ RCT ในผู้ป่วย COPD จำนวน 523 รายเป็นระยะเวลา 3 ปี เพื่อเปรียบเทียบการใช้ NAC ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวันกับการใช้ยาหลอก ผลลัพธ์ในการศึกษา คือ การลดลงของสมรรถภาพปอดต่อปี (FEV_1) และอัตราการเกิด AECOPD พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ NAC มีอัตราการลดลงของสมรรถภาพปอดไม่ได้แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่อัตราการเกิด AECOPD ในกลุ่มที่ได้รับ NAC คือ 0.96 ครั้งต่อปี ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (1.29 ครั้งต่อปี) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.040$)

Erdosteine

erdosteine [N-(carboxymethylthioacetyl)-homocysteine thiolactone] เป็นยาในกลุ่มละลายเสมหะ ที่ถูกใช้ในหลายประเทศตั้งแต่ปี ค.ศ.1995 ซึ่งมีข้อบ่งใช้เป็นการรักษาและบรรเทาของทั้ง COPD และ CB การให้ยากกลุ่มละลายเสมหะเป็นยาเสริมรวมกับการรักษาหลักในการรักษา AECOPD พบว่า ยากกลุ่มละลายเสมหะสามารถบรรเทาอาการและเพิ่มการขับออกของเสมหะได้มากขึ้น ระยะเวลาในการให้ยารักษาไม่เกิน 10 วัน สำหรับผู้ป่วย COPD ที่มีอาการคงที่ การให้ยากกลุ่มละลายเสมหะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของการเกิด AECOPD และลดจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล โดยการบริยายในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะให้ยาในระยะยาว (12)

คุณสมบัติของ erdosteine ที่สำคัญมีดังนี้

การละลายเสมหะ: erdosteine เป็นสารก่อนออกฤทธิ์ทางยา (prodrug) เมื่อผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมจะเปลี่ยนเป็นยาในรูปแบบที่มีฤทธิ์ (active metabolite) คือ N-thiodiglycolyl-homocysteine (metabolite I) ซึ่งออกฤทธิ์โดยการทำลายพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) ของเยื่อเมือกไกลโคโปรตีน (mucus glycoprotein) จึงมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มการขับเสมหะและลดความหนืดของเสมหะ (13)

สารต้านอนุมูลอิสระ: คุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระทำให้เพิ่มกลูตาไธโอนในน้ำล้างหลอดลมถุงลม (bronchoalveolar lavage fluid) ลดการสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species หรือ ROS) เนื่องจากอนุมูลอิสระมีความสำคัญต่อการเกิดมะเร็ง และลดปฏิกิริยาออกซิเดชันไขมัน ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่สารอนุมูลอิสระเข้าไปทำลายเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ในร่างกาย (14)

ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย: ยานี้ยับยั้งการยึดเกาะของแบคทีเรียบนเยื่อทางเดินหายใจ เพิ่มความเข้มข้นของยาและฆ่าเชื้อแบคทีเรียบนเสมหะ การยึดเกาะของแบคทีเรียบนเยื่อทางเดินหายใจ เป็นสาเหตุให้เกิดกลุ่มก้อนของแบคทีเรียบนเยื่อ ซึ่งอาจเป็นแบคทีเรียชนิดที่ไม่ก่อโรคหรือก่อโรคก็ได้ คุณสมบัติการยับยั้งการยึดเกาะเป็นผลมาจาก metabolite I การทดลอง การวิจัยในหลอดทดลองด้วย erdosteine 300 มิลลิกรัม พบว่า การยึดเกาะของแบคทีเรียลดลงเมื่อความเข้มข้นของ metabolite I ใกล้จุดสูงสุดของระดับยาในหลอดทดลอง (12)

ฤทธิ์ลดการอักเสบ: ยานี้ลดสารตั้งต้นของการอักเสบในสารคัดหลั่งที่หลอดลม Dal Negro และคณะศึกษาผลของ erdosteine ต่อสารต้านอนุมูลอิสระและสารสื่อประสาทที่ส่งเสริมการอักเสบในผู้ป่วย COPD ที่ยังสูบบุหรี่ โดยให้ erdosteine 600 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ erdosteine ตอบสนองต่อ beta-2 adrenergics ได้ดีกว่าและมีฤทธิ์ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันไขมันที่เกิดจากการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย ในส่วนของการลดการอักเสบ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ erdosteine มีการลดลงของระดับสารตัวกลางที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ นั่นก็คือ leukotriene B4 (LTB4) และ leukotriene E4 (LTE4) ในเลือดและปัสสาวะของตัวอย่าง ดังนั้นผู้วิจัยจึงแนะนำว่า ยา erdosteine มีฤทธิ์ในการควบคุมการอักเสบในโรกระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง (15)

การเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะ: erdosteine มีประสิทธิภาพในการเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะ (15) พบว่า erdosteine สามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในเสมหะของผู้ป่วย AECOPD/CB การศึกษาของ Ricevuti และคณะ (16) ในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบในโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (acute exacerbations of chronic bronchitis: AECB) ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเปรียบเทียบการได้รับ amoxycillin และ amoxycillin ร่วมกับ erdosteine เป็นเวลา 7 วัน ผลการศึกษาพบว่า เมื่อเพาะเชื้อจากเสมหะในจานทดลอง พบว่า ตั้งแต่วันที่ 6 ถึงวันที่ 8 ของการเพาะเชื้อ กลุ่มที่ได้รับยา amoxycillin คู่กับ erdosteine ไม่พบเชื้อแบคทีเรียในเสมหะของผู้ป่วย แต่ยังคงพบเชื้อแบคทีเรียในกลุ่มที่ได้เพียง amoxycillin การศึกษานี้ยังได้ศึกษาความเข้มข้นของ amoxycillin ในเสมหะผู้ป่วย เปรียบเทียบวันที่ 1 และวันที่ 7 ของการศึกษา ผลการศึกษาพบว่า ในวันที่ 7 ของการศึกษาระดับความเข้มข้นของ amoxycillin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.05$) ความเข้มข้นของ amoxycillin ที่เวลา 3 ชั่วโมงซึ่งเป็นช่วงที่ระดับยาในเสมหะสูงที่สุด ในกลุ่มที่ได้รับ amoxycillin คู่กับ erdosteine คือ 13 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และกลุ่มที่ได้รับเพียง amoxycillin 0.87 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ผลลัพธ์ของการศึกษาแสดงถึงการได้รับยาปฏิชีวนะร่วมกับ erdosteine สามารถเพิ่มความเข้มข้นของระดับยาปฏิชีวนะในเสมหะ และสามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียในเสมหะได้เร็วกว่าการได้รับยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว แต่ผลการศึกษาพบว่า

ยา erdosteine ไม่มีผลต่อความเข้มข้นของยา amoxycillin ในกระแสเลือด เมื่อศึกษาอาการทางคลินิก ได้แก่ อาการไอ ภาวะหายใจลำบาก ความหนืดของเสมหะและการเปลี่ยนสีของเสมหะ รวมถึงอุณหภูมิร่างกาย พบว่า ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา ความหนืดของเสมหะและอุณหภูมิร่างกายของกลุ่มที่ได้รับ amoxycillin คู่กับ erdosteine ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา amoxycillin เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.05$) นอกจากการศึกษาของ Ricevuti และคณะแล้ว ยังมีอีกหลากหลายการวิจัยที่ศึกษาการใช้ erdosteine เสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะต่าง ๆ เช่น ciprofloxacin, ampicillin เป็นต้น ทุกการศึกษาแสดงผลลัพธ์ในทิศทางเดียวกัน คือ erdosteine ช่วยเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคติดเชื้อเฉียบพลันของระบบหายใจส่วนล่าง และสามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นมากกว่าการได้รับยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว

งานวิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ Erdosteine

Rogliani และคณะ วิเคราะห์ห่อภิมาณโดยรวม 7 การศึกษาแบบ RCT ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่มละลายเสมหะที่มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระในผู้ป่วย COPD รวมจำนวนผู้ป่วย 2753 ราย เกณฑ์ในการคัดบทความเข้าสู่วิจัย คือ ต้องเป็นงานวิจัยในผู้ป่วย COPD ที่ได้รับการรักษามากกว่า 6 เดือนร่วมกับรับประทานยากลุ่มละลายเสมหะ การแบ่งกลุ่มของผู้ป่วยตามชนิดยามีดังนี้ กลุ่มที่ 1 erdosteine 600 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 11.15 กลุ่มที่ 2 carbocysteine 1500 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 18.27 กลุ่มที่ 3 NAC 1200 มิลลิกรัมต่อวัน คิดเป็นร้อยละ 20.41 และกลุ่มที่ 4 ยาหลอก คิดเป็นร้อยละ 50.16 ระยะเวลาในการศึกษา คือ 52 สัปดาห์ ผลลัพธ์ของการศึกษาคือ ประสิทธิภาพของ erdosteine, carbocysteine และ NAC ในการลดจำนวนครั้งการเกิด AECOPD ระยะเวลาการเกิด AECOPD และการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นด้วย

ผลการศึกษาพบว่าทั้ง erdosteine, carbocysteine และ NAC สามารถลดความเสี่ยงการเกิด AECOPD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งมีค่า relative risk (RR) 0.61 ($P<0.01$) หมายความว่า กลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะทั้ง 3 ชนิดมีโอกาสเกิด AECOPD น้อยกว่ากลุ่มยาหลอกร้อยละ 39 นอกจากนี้ erdosteine ยังลดความเสี่ยงการเกิด

AECOPD ได้อย่างน้อย 1 ครั้ง ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.82; 95%CI: 0.70,0.95) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่ไม่พบความแตกต่างกับยาหลอกในยา carbocysteine (RR 0.88; 95% CI: 0.74,1.05) และ NAC (RR 0.94; 95% CI: 0.83,1.07)

กลุ่มที่ได้รับ erdosteine และ NAC สามารถลดระยะเวลาการเกิด AECOPD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($P < 0.01$ และ $P < 0.001$ ตามลำดับ) โดยในกลุ่ม erdosteine ลดระยะเวลาการเกิด AECOPD ได้ 2.04 วันเมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CI: -3.51,-0.57) กลุ่ม NAC ลดระยะเวลาการเกิด AECOPD ได้ 3.56 วันเมื่อเทียบกับยาหลอก (95% CI: -5.46,-1.66) ส่วนความเสี่ยงของการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก AECOPD ลดลงในกลุ่ม erdosteine (RR 0.56; 95% CI: 0.33,0.94) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($P < 0.05$) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม NAC กับยาหลอก ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.75; 95% CI: 0.51,1.10) และไม่มีข้อมูลการศึกษาในกลุ่ม carbocysteine

ดังนั้นเมื่อจัดกลุ่มตามการให้คำแนะนำโดยใช้หลักของ GRADE บ่งชี้ว่า erdosteine มีคุณภาพของหลักฐานว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย COPD อยู่ในระดับสูง (++++). NAC มีคุณภาพของหลักฐานอยู่ในระดับปานกลาง (+++) และ carbocysteine มีคุณภาพของหลักฐานอยู่ในระดับต่ำ (++) ในส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ พบว่าเกิดอาการที่ไม่รุนแรง และพบน้อยมาก สัดส่วนของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบ คือ $\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$ ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการที่พบ เช่น ปวดศีรษะ การติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การรับรสที่เปลี่ยนไป คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เป็นต้น จึงสามารถสรุปได้ว่า erdosteine เป็นยาในกลุ่มละลายเสมหะที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดและมีความปลอดภัยสำหรับรักษาผู้ป่วย COPD เนื่องจากสามารถลดการเกิด AECOPD และลดความเสี่ยงการนอนโรงพยาบาลจาก AECOPD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1)

Dal Negro และคณะ (17) ได้ศึกษาผลของ erdosteine ในการลดอัตราและระยะเวลาการเกิด AECOPD ในการศึกษาที่ชื่อว่า RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ RCT แบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

หน้าที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดสองด้าน ตัวอย่างในการศึกษา 467 รายเป็นผู้ป่วย COPD อายุระหว่าง 40-80 ปี ซึ่งมีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงที่ได้รับการรักษาด้วยการรักษาหลักอย่างน้อย 8 สัปดาห์ และมีประวัติการเกิด AECOPD อย่างน้อย 2 ครั้งภายใน 1 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้รับ erdosteine 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอก ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาควบคู่กับการรักษาหลักตลอดระยะเวลาการศึกษา 12 เดือน ผลลัพธ์หลักของการศึกษา คือ จำนวนครั้งของการเกิด AECOPD ระหว่างการศึกษา ผลลัพธ์รองของการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาที่เกิด AECOPD และเวลาที่เกิด AECOPD ครั้งแรกที่เข้าร่วมการศึกษา ในระหว่างการศึกษา กลุ่มที่ได้รับ erdosteine มีผู้ที่ไม่เกิด AECOPD ทั้งหมด 91 ราย คิดเป็นร้อยละ 42 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 70 คน คิดเป็นร้อยละ 30 โดยมี RR เท่ากับ 0.8291 ($P = 0.01$) จึงสามารถแปลผลได้ว่า กลุ่มที่ได้รับ erdosteine มีโอกาสเกิด AECOPD น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกร้อยละ 17

ในส่วนของระยะเวลาที่เกิด AECOPD พบว่า กลุ่มที่ได้รับ erdosteine สามารถลดระยะเวลาการเกิดได้ร้อยละ 24.6 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.023$) (9.5 วันในกลุ่ม AECOPD เปรียบเทียบกับ 12.6 วันในกลุ่มยาหลอก) แต่ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านเวลาที่เกิด AECOPD ครั้งแรกในระหว่างการศึกษา ($P = 0.07$) จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า erdosteine เป็นยาละลายเสมหะที่สามารถลดโอกาสการเกิด AECOPD ได้อย่างมีประสิทธิภาพและยังสามารถลดจำนวนวันที่เกิด AECOPD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Papi และคณะ (6) ศึกษาการใช้ยาละลายเสมหะในผู้ป่วย COPD โดยใช้วิธี Delphi โดยการรวบรวมข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ 53 ท่านจาก 12 ประเทศ โดยให้แต่ละคนแสดงความคิดเห็นในแบบสอบถามที่มีคำถาม 15 ข้อแบบมาตรวัดของลิเคิร์ต (Likert Scale) 5 ระดับจากไม่เห็นด้วยอย่างยิ่งถึงเห็นด้วยอย่างยิ่ง ยาละลายเสมหะในแบบสอบถาม ได้แก่ carbocysteine, erdosteine และ NAC ผลการศึกษาพบว่า ผู้เชี่ยวชาญส่วนมาก (ร้อยละ 98) ยอมรับว่า การใช้ยาละลายเสมหะในขนาดยาปกติมีประโยชน์ในการรักษา COPD และ CB ผู้เชี่ยวชาญเชื่อว่า ยาละลายเสมหะทั้ง 3 ชนิดมีประสิทธิภาพในการลดความถี่ของการเกิด AECOPD ลดความเสี่ยงในการเข้ารับการรักษาตัวใน

โรงพยาบาล และเพิ่มระยะเวลาในการปลอดอาการกำเริบในผู้ป่วยที่ใช้ยาระยะยาว เมื่อพิจารณาเป็นรายชนิด erdosteine มีประสิทธิภาพมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ carbocysteine และ NAC ในด้านคุณสมบัติด้านสารต้านอนุมูลอิสระ และฤทธิ์ลดการอักเสบ ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน คือ ผู้เชี่ยวชาญเห็นพ้องต้องกันว่า erdosteine มีฤทธิ์ในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระและลดการอักเสบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 100 และร้อยละ 94 ตามลำดับ การศึกษานี้ได้สนับสนุนงานวิจัย RESTORE study ที่ศึกษาประสิทธิภาพของ erdosteine ในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง ว่ามีประสิทธิภาพในการลดอัตราการและระยะเวลาการเกิด AECOPD และเพิ่มระยะเวลาการปลอดอาการกำเริบเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้นจึงสามารถสรุปการศึกษาได้ว่าการใช้ยากลุ่มละลายเสมหะโดยเฉพาะยา erdosteine มีประโยชน์ในการลดการเกิด AECOPD เมื่อใช้เป็นการรักษาร่วมกับยาหลักในผู้ป่วย COPD ที่มีประวัติการเกิด AECOPD บ่อยครั้ง

Cazzola และคณะ (18) วิเคราะห์หือภิมานโดยรวมรวม 15 การศึกษาแบบ RCT ที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ erdosteine ในการรักษาผู้ป่วย COPD และ CB ทั้งกลุ่มอาการคงที่และอาการกำเริบ จำนวนผู้ป่วยรวม 1046 ราย โดยมีระยะเวลาในการศึกษา 7-10 วัน เกณฑ์ในการคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษา คือ งานวิจัยที่เปรียบเทียบ erdosteine กับยาหลอกหรือยาละลายเสมหะตัวอื่น งานวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ได้รับ erdosteine 300 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง ร่วมกับการรักษาหลัก ได้แก่ ยาปฏิชีวนะและยาขยายหลอดลมในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบและยาขยายหลอดลมในผู้ป่วยอาการคงที่ กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหลอกหรือยาละลายเสมหะตัวอื่น (ambroxol, NAC, carbocysteine และ sobrerol) ร่วมกับการรักษาหลัก ผลลัพธ์ของการศึกษา ได้แก่ 1. cumulative global efficacy index (cGEI) ที่เป็นผลรวมการประเมินอาการทางระบบทางเดินหายใจ 2. คะแนนของแต่ละอาการทางระบบทางเดินหายใจ ประกอบด้วย ความถี่และความรุนแรงของการไอ ความเหนื่อยและการเปลี่ยนสีของเสมหะ ความยากง่ายสำหรับการขับเสมหะ การฟังเสียง rhonchi ผ่านการตรวจร่างกาย และอาการหายใจลำบาก 3. การประเมินประสิทธิภาพโดยรวม โดยการประเมินคุณภาพจากแพทย์รวมถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ผลการวัด cGEI พบว่า erdosteine มีประสิทธิภาพในการลดอาการทางระบบทางเดินหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับยาละลายเสมหะตัวอื่นและยาหลอก โดยมีค่าเฉลี่ย cGEI น้อยกว่า -1.02 หน่วย (95% CI: -1.60,-0.44 $P < 0.001$) erdosteine ยังสามารถลดความถี่ของการไอ (ความแตกต่างคือ -0.19 หน่วย (95%CI: -0.34,-0.03 $P = 0.02$) และความรุนแรงของการไอ (ความแตกต่างคือ -0.30 หน่วย; 95%CI: -0.44,-0.17 $P < 0.001$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

erdosteine ทำให้เสมหะมีความเหนียวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่างคือ -0.28 หน่วย; 95%CI: -0.49,-0.07 $P = 0.008$) แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนสีของเสมหะ ($P=0.25$) erdosteine ทำให้การขับเสมหะเป็นไปได้ง่ายขึ้น (ความแตกต่างคือ -0.24 หน่วย; 95%CI: -0.40,-0.08 $P = 0.004$) การฟังเสียง rhonchi ผ่านการตรวจร่างกาย พบว่า erdosteine สามารถลดการเกิดเสียง rhonchi ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ความแตกต่างคือ -0.35 หน่วย; 95%CI: -0.60, -0.10 $P = 0.006$) ในขณะที่อาการหายใจลำบากพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเท่านั้น (ความแตกต่างคือ -0.17; 95%CI: -0.30,-0.05)

ในการประเมินประสิทธิภาพโดยรวม กลุ่มที่ได้ erdosteine ได้รับการประเมินคุณภาพจากแพทย์ว่ามีคุณสมบัติหรือดีเยี่ยมและให้ผลการรักษาทางบวกในผู้ป่วย COPD และ CB มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาละลายเสมหะตัวอื่นหรือยาหลอก 2.06 เท่า (95%CI: 1.27,3.33; $P = 0.003$) ในเรื่องอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผู้ป่วยทั้ง 1046 รายสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการคลื่นไส้ ปวดท้องบริเวณใต้ลิ้นปี่หรือแสบร้อนบริเวณหน้าอก และ ท้องเสีย ดังนั้นจึงสามารถสรุปการศึกษาได้ว่า การใช้ erdosteine ร่วมกับการรักษาหลักในผู้ป่วย COPD และ CB มีประโยชน์ในการบรรเทาอาการทางระบบทางเดินหายใจ ทั้งการเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาละลายเสมหะตัวอื่น และผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยาได้ดี

GOLD guideline ระบุว่า การได้รับยาละลายเสมหะ เช่น carbocysteine, NAC และ erdosteine สามารถช่วยลดการเกิด AECOPD และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ในระดับปานกลาง จากงานวิจัยข้างต้น เมื่อเปรียบเทียบ

ระหว่าง erdosteine, carbocysteine และ NAC พบว่า erdosteine ว่าเป็นยาในกลุ่มละลายเสมหะที่มีประสิทธิภาพมากกว่ายาละลายเสมหะตัวอื่นในการลดการเกิด AECOPD และในการลดความเสี่ยงการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิด AECOPD (19)

สรุป

ยาที่ใช้ป้องกันและลดความถี่การเกิด AECOPD มีหลายกลุ่ม แต่ใน 2021 GOLD guideline ได้กล่าวถึงยาละลายเสมหะ erdosteine สำหรับป้องกัน AECOPD เพิ่มเติมขึ้นมาจากยาเดิมในกลุ่มเดียวกัน นั่นคือ carbocysteine และ N-Acetylcysteine (NAC) กลไกในการช่วยป้องกัน AECOPD ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่ erdosteine มีคุณสมบัติเพิ่มเติมนอกเหนือจากการเป็นยาละลายเสมหะและสารต้านอนุมูลอิสระ คือ การมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย การมีฤทธิ์ลดการอักเสบและช่วยเสริมฤทธิ์กับยาปฏิชีวนะเมื่อให้คู่กันในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในเสมหะ ซึ่งการติดเชื้อมีบทบาททางเดินหายใจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิด AECOPD จึงทำให้ยา erdosteine มีบทบาทหลากหลายกว่ายาในกลุ่มเดียวกัน จากการทบทวนงานวิจัย พบว่า erdosteine ช่วยป้องกันการเกิด AECOPD ลดความเสี่ยงในการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการเกิด AECOPD อีกทั้งยังมีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการทางระบบทางเดินหายใจ การลดความถี่และความรุนแรงของการไอ ลดความเหนียวของเสมหะทำให้เสมหะขับออกง่ายขึ้น ลดการเกิดเสียง rhonchi เมื่อเปรียบเทียบกับยาละลายเสมหะตัวอื่น และลดอาการหายใจลำบากในกรณีที่เปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้นจึงอาจพิจารณาใช้ erdosteine ในขนาดปกติซึ่งเป็นขนาดยาที่ผู้ป่วยสามารถทนอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้ดี ได้แก่ 300 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้ง สำหรับผู้ป่วย COPD ทั้งในระดับความรุนแรงน้อยและความรุนแรงระดับปานกลางถึงรุนแรง ที่มีประวัติการเกิด AECOPD บ่อยครั้งโดยใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการรักษาหลักในการป้องกันการเกิด AECOPD

เอกสารอ้างอิง

1. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmo-

nary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20: 1-11.

2. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2020; 15: 1-13.
3. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, Fontana G, Cazzola M, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on COPD exacerbations in COPD patients with moderate airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2733-44.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 [online]. 2021 [cited Mar 15, 2021]. Available from: goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
5. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 1-9.
6. Papi A, Avdeev S, Calverley PM, Cordeiro CR, Jesenak M, Koblízek V, et al. Use of mucolytics in COPD: A Delphi consensus study. *Respir Med* 2020; 175: 1-9.
7. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 333-43.
8. Yisarakun W, Poolpol K. Chronic obstructive pulmonary disease and antioxidants. *BJM* 2020; 7: 76-88.
9. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev* 2019; 5: CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6.
10. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews. 2003; 2:CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.
11. Decramer M, Mölken MR, Dekhuijzen PNR, Troosters T, Herwaarden CV, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRON CUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.
 12. Moretti M. Erdosteine: its relevance in COPD treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 333-43.
 13. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Rogliani P, Matera MG. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2018; 48: 185-94.
 14. Wirasorn K, Klarod K, Hongsprabha P, Boonsiri P. Oxidative stress, antioxidant and cancer. *Srinagarind Medical Journal* 2014; 29: 207-19.
 15. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2007; 1: 307-16.
 16. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, Gazzani G, Fregnan GB. Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxicillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 1998; 43: 585–90.
 17. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1-10.
 18. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: A meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 2: 135-44.
 19. Mumal I. Erdosteine deemed superior to other mucolytic agents for COPD treatment [online]. 2020 [cited Apr 1, 2021]. Available from: copdnewstoday.com/2019/07/23/erdosteine-is-superior-compared-to-other-commonly-used-mucolytic-agents-for-the-treatment-of-copd/.