

N-acetylcystein v současné klinické praxi

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

N-acetylcystein patří mezi běžně využívané látky ze skupiny expektorancií. Jeho mechanismus účinku nespočívá pouze v ovlivnění tvorby hlenu dýchacích cest či jeho struktury, ale působí rovněž antioxidantně či imunomodulačně. V článku jsou tyto jeho vlastnosti diskutovány v kontextu jeho současného terapeutického využití se zaměřením na dětskou populaci.

Klíčová slova: expektorancia, kašel, N-acetylcystein, NAC, cystická fibróza

N-acetylcysteine in current clinical praxis

N-acetylcysteine belongs to commonly used drugs from expectorants. Its mechanism of action is not based on the modified mucus formation and/or its structure in airways only, however, it possesses also antioxidant and immunomodulatory properties. These activities are discussed here in the context of its current therapeutic use with a special focus on paediatric population.

Key words: expectorants, cough, N-acetylcysteine, NAC, cystic fibrosis

Úvod

N-acetylcystein (NAC) je ve svých indikacích terapeuticky využíván již více než čtyřicet let. Jde především o jeho využití jakožto prekurzoru pro výrazně antioxidantně působící endogenně přítomný glutathion (GSH) v případě intoxikace paracetamolem, halogenovanými uhlovodíky nebo při otravě houbami. V posledních letech však je ceněn především pro své mukolytické účinky a setkáváme se s ním rovněž v léčbě některých virových onemocnění nebo u neurologických onemocnění (Parkinsonova choroba aj.) či v psychiatrii (Alzheimerova choroba aj.). V rámci testovaných indikací v pediatrii jde mj. o akutní selhání jater nezpůsobené paracetamolem, o léčbu Prader-Willi syndromu, lipofuscinózu aj.

Po chemické stránce jde o velmi jednoduchou molekulu sestávající ze zbytku kyseliny octové a z esenciální aminokyseliny cysteinu. Chemické označení N-acetylcysteinu (CAS: 616-91-1) je (2R)-2-acetamido-3-sulfanylpropanová kyselina (dle IUPAC) se sumárním vzorcem $C_5H_9NO_3S$ a průměrnou molekulovou hmotností 163,195 g/mol.

Účinky NAC

Mukolytické účinky NAC jsou zprostředkovány obsaženou sulfhydrylovou skupinou usnadňující narušení disulfidických vazeb. Dochází tak k depolymeraci mukopolysacharidů, v tomto případě se snižuje viskozita bronchiálního hlenu. Tento účinek se zesiluje úměrně se zvyšující hodnotě pH (maximum mukolytické aktivity je pozorováno při pH v rozmezí od 7 do 9) a není ovlivněno přítomností DNA. Nižší viskozita hlenu usnadňuje expektoraci, a zvyšuje se tak objem sputa. NAC má však částečně i bronchorheický účinek (≈ zvýšení tvorby řídkého hlenu) a účinek ciliomimetický (1–3).

NAC zvyšuje koncentrace glutathionu v játrech, plazmě i v bronchoalveolární laváži, čehož

je ostatně využíváno u výše uváděných intoxikací. Touto cestou jsou vysvětlovány i jeho cytoprotektivní účinky vycházející především z jeho antioxidantního působení (4). V *in vitro* studiích s primárně diferencovanými lidskými tracheo-bronchiálními buňkami byl antioxidantní účinek významně vyšší nejenom oproti komparovanému ambroxolu či guaifenesinu, ale dokonce i cca dvojnásobný ve srovnání s antioxidantně spolehlivě působícím vitamínem E (5). Antioxidantní vlastnosti NAC byly též zaznamenány u osob s prokázanou hyperreaktivitou dýchacích cest vystavených výfukovým zplodinám (6).

Z klinického pohledu se jako velmi zajímavý účinek jeví rovněž působení protizánětlivé, respektive imunomodulační. Jde především o zaznamenané snížení koncentrace laktoferinu, eozinofilního kationického proteinu, antichymotrypsinu či chemotaktické aktivity neutrofilů v bronchoalveolárních lavážích NAC-léčených dobrovolníků-kuřáků. V analyzovaných krevních sérech byla zjištěna i snížená koncentrace myeloperoxidázy a elastázy (7). Zjišťován je rovněž negativní vliv NAC na hladinu interleukinu IL-6 či tumory nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa) (8). Nedávno byl popsán i případný antibakteriální účinek NAC vůči *Pseudomonas aeruginosa* (9). Velmi zajímavý je i aktuální zájem o NAC, jakožto o donor sulfhydrylových skupin, a tedy i glutathionu, neboť jeho zvýšená nabídka zlepšuje aktivitu makrofágů, NK-buněk či T-lymfocytů u mykobakteriálních nákaz nebo u HIV-pozitivních osob (10; 11).

Uvedené účinky velmi pravděpodobně souvisí i s v literatuře popisovaným snížením počtu a závažnosti exacerbací u nemocných s chronickou bronchitidou (12, 13). Nejnověji se v tomto smyslu vyjadřují i autoři stále poměrně recentní metaanalýzy hodnotící význam podávání mu-

kolytik u osob s chronickou bronchitidou nebo chronickou obstrukční nemocí plic, byť současně konstatují potřebu provedení dalších studií [14]. Analogický efekt byl ostatně zaznamenán i u akutních respiračních infekcí, a to ve smyslu nižšího výskytu influenza-like onemocnění, klinicky méně vyjádřených symptomů a kratší doby rekonvalescence při jeho preventivním podávání (600 mg/den) v zimních měsících v rámci dvojité zaslepené randomizované studie s 262 zdravými dobrovolníky (15). Diskutováný je i možný benefit u septického šoku (16).

Popsán byl i pozitivní vliv NAC na zvýšení hepatorenální perfuze pravděpodobně zprostředkovaný oxidem dusnatým (17). Interakce s touto vazodilatačně působící molekulou je zřejmě i podkladem pro pozorovaný benefit NAC u nemocných s kontrastní látkou indukovanou nefropatií (18). V kontextu ovlivnění cévního řečiště je nicméně dále poukazováno i na možný přínos NAC u cévní mozkové příhody, aterosklerózy nebo hypertenze (19). Nově byl též zaznamenán příznivý vliv NAC na omezení poškození plicní tkáně vyvolané její ischemií a následnou reperfuzí (20).

Klinické využití NAC v pediatrii

Přípravky s obsahem NAC jsou dnes dominantně využívány v léčbě onemocnění dolních cest dýchacích akutní či chronické povahy, pro které je charakteristická tvorba viskózního hlenu se zvýšenou expektorací – využíván je tak de facto u zánětlivých onemocnění nebo u cystické fibrózy.

Tabulka 1 uvádí přehled registrovaných léčivých přípravků s obsahem NAC v České republice ve vztahu k věku nemocných, u kterých mohou být použity v souladu s platnými verzemi SPC. **Tabulka 2** pak uvádí přehled dávkování NAC dle diagnózy a dle věku.

Tab. 1. Přehled registrovaných léčivých přípravků s NAC v České republice (dle SÚKL)

| Název přípravku | Léková forma | Schválená indikace dle věku |
|---|-------------------|--|
| SOLMUCOL 100 | por gra | od 6 měsíců |
| ACC SIRUP | por plv sir | od 2 let (u mladších pouze výjimečně) |
| ACC SIRUP PRO DĚTI | por sir | od 1 roku (u mladších pouze výjimečně) |
| ACC 100 NEO ACC 200 NEO NAC AL 600 ŠUMIVÉ TABLETY | por tbl eff | od 2 let |
| FLUIMUCIL 100 | por gra sol | od 3 let |
| FLUIMUCIL 200 | por gra sol | od 7 let |
| SOLMUCOL | orm pas | od 4 let |
| ACC 200 | por cps dur | od 6 let |
| SOLMUCOL 200 | por gra | od 6 let |
| ACC INJEKT | inj sol + sol neb | od 6 let (u mladších pouze výjimečně) |
| ACC LONG | por tbl eff | od 14 let |
| ACC LONG HOT DRINK | por plv sol | od 14 let |
| MUCOBENE 600 MG | por gra sol scc | od 14 let |
| FLUIMUCIL 600 | por tbl eff | dospělí |

Tab. 2. Obvyklé dávkování léčivých přípravků s obsahem NAC v indikaci zánětů dýchacích cest a cystické fibrózy

| Indikace | Věková kategorie | Dávkování |
|--|--------------------------------------|-------------------|
| akutní a chronické záněty dýchacích cest | 6 měsíců až 2 roky | 50 mg 2–3x denně |
| | 2–6 let | 100 mg 2–3x denně |
| | 6–14 let | 200 mg 2x denně |
| | osoby starší 14 let | 200 mg 2–3x denně |
| cystická fibróza | děti ve věku do 2 let | 150 mg/den |
| | děti ve věku 2–6 let | 400 mg/den |
| | děti ve věku nad 6 let | 600 mg/den |
| | osoby s tělesnou hmotností nad 30 kg | až 800 mg/den |

Akutní či chronické infekce dolních cest dýchacích

NAC je zde užíván především s cílem odstranit vlhký kašel. Třebaže v této indikaci jsou léčivé látky s obdobným mechanismem bohatě využívány prakticky ve všech zemích Evropy, ve Spojených státech je takové využití jako léčiv marginální.

Mukolytický účinek NAC u dětí s infekcí dýchacích cest byl hodnocen v několika studiích, přičemž vesměs je v nich poukazováno na zkrácení epizody kašle, případně snížení jeho intenzity (21–23). Bohužel často zde však schází srovnání s placebem a zhodnocení účinnosti na větším souboru nemocných. Z pohledu účinnosti NAC v uváděné indikaci jsou významné výsledky nedávné metaanalýzy pod záštitou Cochranovy knihovny. Analyzováno bylo celkem šest studií (n = 497) osob léčených NAC nebo karbocysteinem se zaměřením na účinnost obou těchto látek. Prokazován je zde mírný přínos ve smyslu potlačení kašle. Bezpečnostní profil byl obecně označen za příznivý s výjimkou dětí do dvou let, kde schází jednotné vyjádření především pro nedostatek informací (24), případně je uváděno vyšší riziko nežádoucích účinků (25).

Z klinického pohledu jsou též významné studie hodnotící účinnost NAC u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN). V poměrně recentní metaanalýze 11 studií bylo zjištěno, že ve vyšších denních dávkách výrazně snižuje celkový

počet exacerbací onemocnění (RR: 0,59; p < 0,001) a současně i počet nemocných s nejméně jednou zaznamenanou exacerbací ve sledovaném období (RR: 0,76; p = 0,03) (26). V souladu s těmito výsledky jsou i závěry loňské metaanalýzy čítající 13 studií (n = 4 155 nemocných s CHOPN). I zde byl prokázán výrazný pokles počtu exacerbací (RR: 0,75; p < 0,01), přičemž vyšší účinnosti bylo dosaženo při volbě vysokých dávek NAC (tj. nad 600 mg/den). Zejména u osob se známkami výrazné obstrukce dýchacích cest je dle autorů studie vhodná denní dávka okolo 1 200 mg a výše, naopak u osob bez takové obstrukce je plně dostačující běžná denní dávka 600 mg (27).

Cystická fibróza

V této indikaci je jeho účinnost hodnocena již od poloviny 60. let minulého století a je za tímto účelem podáván nejenom v zemích EU, ale byl schválen i americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA). Výsledky dílčích studií provedených do roku 1999 byly zahrnuty do metaanalýzy 3 kontrolovaných studií, ve kterých byl NAC podáván inhalačně, a 6 studií s jeho užíváním perorálně. Zatímco u inhalační formy byla účinnost srovnatelná s placebem, u perorální formy je poukazováno na mírné zlepšení hodnoty FEV₁ při délce sledování kratší než 3 měsíce. Autoři však uvádějí možnost výraznějšího benefitu při delším sledování (28). Účinnost inha-

lačně podaného NAC ve smyslu ovlivnění viskozity hlenu je však podporována výsledky další studie s 22 nemocnými (29). Vzhledem k výše uvedeným imunomodulačním a protizánětlivým vlastnostem NAC je však možné předpokládat, že rozsah účinku bude souviset s intenzitou probíhající zánětlivé reakce. Tuto hypotézu podporují i výsledky další práce, ve které NAC byl účinnější u nemocných s více vyjádřeným zánětem (30). Nepochybně klinicky zajímavý bude v této populaci i výše uváděný negativní vliv NAC na růst a adhezi pseudomonád (9).

Intoxikace

NAC může být podán rovněž v indikaci prokázané intoxikace paracetamolem, přičemž mechanismus jeho účinku nespočívá v antagonizaci působení paracetamolu, ale v minimalizaci rozsahu oxidačního poškození jaterního parenchymu jeho metabolitem (NAPQI), neboť slouží jako donor síry pro formaci antioxidantně působícího glutathionu. V této indikaci se podává v dávkách výrazně převyšujících běžné dávkování v léčbě kašle, dle tělesné hmotnosti, a to následovně:

- 5–20 kg – iniciálně 150 mg/kg ve 3 ml/kg v roztoku 5% glukózy po dobu 15 min až 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 7 ml/kg v roztoku 5% glukózy během následujících 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 14 ml/kg po dobu dalších 16 hodin;
- 21–40 kg – iniciálně 150 mg/kg ve 100 ml po dobu 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 250 ml během následujících 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 500 ml po dobu dalších 16 hodin;
- 41–100 kg – iniciálně 150 mg/kg ve 200 ml po dobu 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 500 ml během následujících 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 1 000 ml po dobu dalších 16 hodin;
- > 100 kg – 15 g po dobu 1 h, 2. dávka 5 g během následujících 4 h a 3. dávka 10 g po dobu dalších 16 h.

Závěr

N-acetylcystein je látka dle ATC klasifikace řazená mezi expektorancia s výrazným mukolytickým účinkem. Kromě této vlastnosti však disponuje řadou dalších mechanismů účinku, v čele s účinkem antioxidantním či imunomodulačním. Odsud se odvíjí i její terapeutické využití, jemuž v ČR dominují onemocnění dýchacích cest, pro která je typická patologická sekrece hlenu. Aktuálně však probíhá řada dalších studií, ve kterých je intenzivně zkoumána možnost jeho využití v neurologii, psychiatrii a dalších medicínských oborech.

Literatura

1. Sheffner AL, Medler EM, Jacobs LW, Sarett HP. The in vitro reduction in viscosity of human tracheobronchial secretions by acetylcysteine. Am. Rev. Respir. Dis. 1964; 90: 721–729.

2. Hurst GA, Shaw PB, LeMaistre CA. Laboratory and clinical evaluation of the mucolytic properties of acetylcysteine. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1967; 96: 962–970.
3. Hirsch SR, Zastrow JE, Kory RC. Sputum liquefying agents: a comparative in vitro evaluation. *J Lab Clin Med* 1969; 74: 346–353.
4. Henderson A, Hayes P. Acetylcysteine as a cytoprotective antioxidant in patients with severe sepsis: potential new use for an old drug. *Ann.Pharmacother.* 1994; 28: 1086–1088.
5. Seagrave J, Albrecht HH, Hill DB, Rogers DF, Solomon G. Effects of guaifenesin, N-acetylcysteine, and ambroxol on MUC5AC and mucociliary transport in primary differentiated human tracheal-bronchial cells. *Respir. Res.* 2012; 13: 98.
6. Carlsten C, MacNutt MJ, Zhang Z, Sava F, Pui MM. Anti-oxidant N-acetylcysteine diminishes diesel exhaust-induced increased airway responsiveness in person with airway hyper-reactivity. *Toxicol.Sci.* 2014; 139: 479–487.
7. Eklund A, Eriksson O, Hakansson L, et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables. *Eur Respir. J* 1988; 1: 832–838.
8. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011; 36: 78–86.
9. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC. Microbiol.* 2010; 10: 140.
10. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, et al. Glutathione and infection. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1830: 3329–3349.
11. Morris D, Guerra C, Khurasany M, et al. Glutathione supplementation improves macrophage functions in HIV. *J Interferon Cytokine Res.* 2013; 33: 270–279.
12. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. *Eur J Respir.Dis.* 1983; 64: 405–415.
13. Rasmussen JB, Glennow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Respir. J* 1988; 1: 351–355.
14. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2012; 8: CD001287.
15. De FS, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir. J* 1997; 10: 1535–1541.
16. Ellouze O, Frikha N, Ouerghi S, Mestiri T, Salah Ben AM. [N-acetylcysteine in septic shock]. *Tunis Med* 2011; 89: 738–744.
17. Rank N, Michel C, Haertel C et al. N-acetylcysteine increases liver blood flow and improves liver function in septic shock patients: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 2000; 28: 3799–3807.
18. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *J Vasc.Surg.* 2011; 54: 575–579.
19. Bavarsad SR, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014; 4: 108–122.
20. Forgiarini LF, Forgiarini LA, Jr., da Rosa DP, et al. N-acetylcysteine administration confers lung protection in different phases of lung ischaemia-reperfusion injury. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 19: 894–899.
21. Biscatti G, Bruschielli M, Damonte G, Capozzi F. [Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics]. *Minerva Pediatr.* 1972; 24: 1075–1084.
22. Ribeiro TM, Cunha LG, Santos M, Frenkiel S. Treatment of bronchial diseases in pediatrics. results of the use of oral acetylcysteine in 80 cases. *Eur J Respir.Dis.Suppl* 1980; 111: 136–138.
23. Verstraeten JM. Mucolytic treatment in chronic obstructive pulmonary disease. Double-blind comparative clinical trial with N-acetylcysteine, bromhexine and placebo. *Acta Tuberc.Pneumol. Belg.* 1979; 70: 71–80.
24. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2013; 5: CD003124.
25. Mallet P, Mourdi N, Dubus JC, et al. Respiratory paradoxical adverse drug reactions associated with acetylcysteine and carbocysteine systemic use in paediatric patients: a national survey. *PLoS. One.* 2011; 6: e22792.
26. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD.* 2014; 11: 351–358.
27. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir.Rev* 2015; 24: 451–461.
28. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 38–41.
29. App EM, Baran D, Dab I, et al. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Eur Respir. J* 2002; 19: 294–302.
30. Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2006; 103: 4628–4633.

Článok je prevzatý z:

Prakt. lékáren. 2014; 10(5): 171–173.

Aktualizace článku Slíva J.

Význam N-acetylcysteinu jako léčivé látky v pediatrii.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10
slivaj@seznam.cz

