

Postavenie *N*-acetylcysteínu v súčasnej praxi

Doc. RNDr. Eva Račanská, CSc.

Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

N-acetylcysteín (NAC) je acetylovaná forma aminokyseliny L-cysteínu a používa sa ako špecifické antidotum pri predávkovaní paracetamolom. Medzi ďalšie a u nás oficiálne registrované klinické indikácie patrí terapia akútnych i chronických ochorení dýchacích ciest, spájaných s tvorbou viskózneho hlienu a sťaženým vykašliavaním. Preventívne podávanie *N*-acetylcysteínu u pacientov s chronickou bronchitídou zamedzuje vzniku vírusových, respektíve bakteriálnych infekcií a znižuje závažnosť ich exacerbácií. Využitie nachádza aj ako prevencia poškodenia obličiek pri ich kontrastnom zobrazovaní, liečbe pľúcnej fibrózy a liečbe neplodnosti u pacientov pri polycystickom ovariálnom syndróme. Predpokladá sa aj participácia *N*-acetylcysteínu ako chemoprotektívum pri terapii nádorov, ako podporná liečba pri eradikácii *H. pylori* a profylakticky proti strate sluchu u pacientov liečených gentamicínom pri renálnej dialýze.

Kľúčové slová: *N*-acetylcysteín, mechanizmus účinku, klinické indikácie.

A role of *N*-acetylcysteine at present practice

N-acetylcysteine (NAC) is the acetylated form of the amino acid L-cysteine and is used as the specific antidote for paracetamol overdose. Other applications include treatment of acute and chronic diseases of the respiratory tract connected with production of viscous phlegm and cough difficulties as well as the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, prevention of contrast-induced kidney damage during imaging procedures and treatment of pulmonary fibrosis, treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome. Preliminary studies suggest that *N*-acetylcysteine may also have a role as a cancer chemopreventive, an adjunct in the eradication of *H. pylori*, and prophylaxis of gentamicin-induced hearing loss in patients on renal dialysis.

Key words: *N*-acetylcysteine, mechanisms of action, clinical indications.

Mechanizmy účinku

Účinky *N*-acetylcysteínu sa primárne vzťahujú k jeho schopnosti redukovať extracelulárny cystín na cysteín a ako donor sulfuhydrylových skupín. NAC stimuluje aj syntézu glutatiónu, zvyšuje aktivitu glutatión-S-transferázy, podporuje detoxikačné procesy v pečeni a má vysokú schopnosť zhášať voľné radikály. Glutatión je nenahraditeľný na detoxikáciu viacerých pre organizmus cudzorodých látok vrátane xenobiôtik a voľné radikály produkujúcich látok (1, 2).

Terapeutické indikácie a účinky

Mukolytikum

N-acetylcysteín je na Slovensku registrovaný vo viacerých liekoch ako účinné mukolytikum. Pomáha skvapalniť a ľahšie vykašliavať väzký hlien z pľúc, a preto sa používa pri viacerých ochoreniach dýchacích ciest spojených s jeho nadmernou produkciou. Jeho účinok je založený na schopnosti štiepiť disulfidické väzby mukoproteínov prítomných v hliene. Expektoračný účinok NAC je daný stimuláciou riasinkového epitelu a gastro-pulmonálneho vagového reflexu, ktorý pomáha vylučovaniu hlienu z dýchacích ciest (3). U pacientov s chronickou obštrukčnou pulmonálnou chorobou (CHOPD) sa významne uplatňuje aj protizápalový, antioxidantný a nešpecifický antivirotický a antibakteriálny účinok *N*-acetylcysteínu. V porovnaní s placebom bolo

zmiernenie priebehu tohto ochorenia pozorované najmä u starších pacientov (4). Signifikantný pokles počtu exacerbácií CHOPD u pacientov liečených NAC bol neskôr potvrdený aj v metaanalýze 11 dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných klinických štúdií (5).

Antidotum

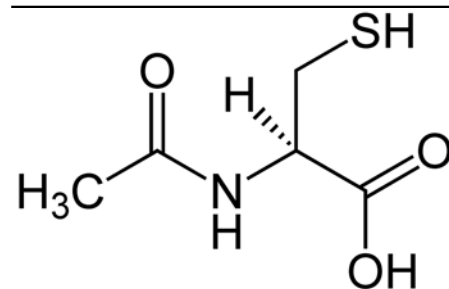
V medicínskej praxi sa NAC využíva ako antidotum pri predávkovaní paracetamolom, respektíve halogénovanými uhľovodíkmi. Hoci paracetamol patrí v odporúčaných dávkach k účinným a bezpečným liečivám, pri jeho predávkovaní (opakovane viac ako 4 g denne) sa začne v organizme hromadiť jeho toxický metabolit NAPQI (*N*-acetyl-*p*-benzochinónimín). Pri odporúčanom dávkovaní je priebežne konjugovaný s glutatiónom, ale v prípade jeho nadbytku sú rezervy glutatiónu vyčerpané a NAPQI ireverzibilne poškodzuje pečenevé bunky, čo vedie nakoniec k akútnemu zlyhaniu pečene. Pri liečbe predávkovania paracetamolom sa uprednostňuje *i. v.* aplikácia, pretože perorálne podanie vysokých dávok NAC je pacientmi zle tolerované (6).

Nefroprotektívne účinky

Výsledky niektorých štúdií naznačujú, že preventívne podanie NAC môže mať ochranný účinok pri rádiokontrastnom vyšetrení obličiek, a tak môže zabrániť rozvoju akútneho renálneho zlyhania (7, 8). Hoci iná klinická štúdia tento

Prakt. lekár., 2015; 5(3-4): 124–125

Obrázok. Chemická štruktúra *N*-acetylcysteínu



predpoklad spochybnila, všeobecné medicínske odporúčania na prevenciu poškodenia obličiek pri ich kontrastnom vyšetrení vzhľadom na možný prínos a minimálny výskyt nežiaducich účinkov použitie NAC u vysokorizikových pacientov odporúčajú (9).

Využitie v psychiatrii

V ostatnej dekáde bol zaznamenaný zvýšený nárast údajov o použití NAC pri liečbe psychiatrických a neurologických ochorení, ako napríklad autizmu, Alzheimerovej choroby, bipolárnej depresívnej poruchy, schizofrenie, obsesívno-kompulzívnej poruchy, respektíve drogovej závislosti. Mechanizmus pôsobenia NAC pri týchto patologických stavoch nie je dosiaľ dostatočne objasnený, predpokladá sa ovplyvnenie viacerých procesov zasahujúcich na úrovni oxidatívneho stresu, mitochondriálnej dysfunkcie, zápalových mediátorov, neurotransmisie a neuronálnej plasticity (10).

Tabuľka. Lieky s obsahom *N*-acetylcysteínu registrované na Slovensku

| Názov lieku | Lieková forma a dávka |
|--------------------------|--------------------------------|
| ACC 100 šumivé tablety | tbl eff 100 mg tuba 1 x 20 ks |
| ACC 200 šumivé tablety | tbl eff 200 mg tuba 1 x 20 ks |
| ACC BABY | sol por 1 x 100 ml fľaša |
| ACC JUNIOR HOTDRINK | plo por 200 mg 1 x 20 vrecúšok |
| ACC LONG | tbl eff 600 mg 1 x 10 ks |
| ACC LONG HOTDRINK | tbl eff 100 mg 1 x 20 ks |
| ACC injekt | sol inj 300 mg 5 x 3 ml |
| Solmucol 100 mg | gra (vrecúška) 20 x 1,5 g |
| Solmucol 180 ml | sír 1 x 180 ml |
| Solmucol 200 mg | gra 1 x 20 vrecúšok |
| Solmucol 600 mg | gra 1 x 7 vrecúšok |
| Solmucol 90 ml | sír 1 x 90 ml |
| Solmucol pastilky 100 mg | pas ord 1 x 24 ks |

Ďalšie účinky

Priaznivé účinky podpornej liečby NAC boli zaznamenané pri eradikácii *Helicobacter pylori* u pacientov s peptickou vredovou chorobou, rezistentných na liečbu aj v prípade užívania troj-, respektíve štvorkombinácie antibiotík. Účinok NAC je založený na jeho schopnosti poškodiť bakteriálny biofilm, ktorým sa mikroorganizmy chránia pred pôsobením antibakteriálnej liečby (11, 12). V ďalšej klinickej štúdii bolo zistené, že NAC znižuje riziko ototoxicity u pacientov pri hemolyze, ktorí boli liečení aminoglykozidovými antibiotikami (13). V skupine žien s polycystickým ovariálnym syndrómom liečených na neplodnosť bol po adjuvantnom podávaní NAC spolu s klomifenom pozorovaný signifikantný nárast počtu gravidných žien oproti placebovej skupine (14). Schopnosť znižovať hladinu homocysteínu v krvi ako nezávislého indikátora kardiovaskulárneho rizika, bola zistená po 4-týždňovom *p. o.* podávaní NAC rizikovým pacientom (15).

Spomalenie starnutia

V niektorých krajinách sa propaguje NAC ako „wellness drug“, čiže na udržanie zdravého životného štýlu pre ľudí, ktorí chcú oddialiť negatívne účinky starnutia následkom pôsobenia niektorých škodlivých faktorov životného či

pracovného prostredia. Je známe, že jedným z faktorov, ktoré urýchľujú starnutie, je oxidačný stres, pôsobenie nadmerného množstva voľných radikálov a nasledovné oxidačné poškodenie tkanív.

Nežiaduce účinky a interakcie

V dávke 1 200 mg 2-krát denne alebo nižších je NAC dobre znášaný a len ojedinele sa môže vyskytnúť nauzea, vracanie, hnačka, bolesť v epigastriu a zápcha, respektíve alergické reakcie. Pri parenterálnom *i. v.* podaní vyšších dávok v prípade liečby predávkovania paracetamolom je NAC zvyčajne horšie tolerovaný a sprevádzaný bolesťou hlavy, tinitom, žihľavkou, horúčkou a najmä pri rýchlom podaní hrozí riziko rozvoja ireverzibilnej „anafylaktoidnej“ reakcie, sprevádzanej hypotenziou a respiračnými ťažkosťami (6). Pri predávkovaní paracetamolom je dôležité podať NAC do 8 – 10 hodín. NAC výrazne potencieje účinok nitrátov (napríklad nitroglycerínu) u ischemických pacientov, a zvyšuje tak riziko rozvoja hypotenzie (16).

Spôsoby aplikácie

N-acetylcysteín je na Slovensku prítomný ako hlavná účinná látka vo viacerých OTC liekových formách ako Solmucol alebo ACC v dávkach 100 – 600 mg. Ako sirup je určený predovšetkým pre deti, dostupný je aj ako rozpustný granulát vo vode, šumivé tablety a cmúľacie pastilky. Dostupný je aj na intravenóznou aplikáciu ako antidotum (ACC injekt *sol inj 300 mg*) pri predávkovaní paracetamolom.

Záver

N-acetylcysteín je bezpečné, lacné a dobre tolerované liečivo so silným antioxidantným účinkom a definovaným mechanizmom pôsobenia. Vzhľadom na jeho vysokopriaznivý bezpečnostný profil nachádza uplatnenie nielen ako mukolytikum a antidotum, ale spektrum jeho potenciálnych klinických indikácií sa neustále rozširuje. Na jednoznačné odporúčanie ďalších indikácií NAC sú však potrebné detailnejšie štúdie, ktoré rozšíria a potvrdia dosiaľ získané experimentálne, respektíve klinické údaje.

Literatúra

1. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of *N*-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biol Med.* 1989;6:593–597.
2. De Vries N, De Flora S. *N*-acetylcysteine. *J Cell Biochem.* 1993;17F:S270–S277.
3. Zimet I. Acetylcysteine: A drug that is much more than a mucokinetic. *Biomed Pharmacother.* 1988;42:513–520.
4. De Flora S, 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(7):1535–1541.
5. Stay C, Steurer J, Bachmann S, Medici TC, Tramèr MR. The effect of oral *N*-acetylcysteine in chronic bronchitis: A quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000;16(2):235–262.
6. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA. *N*-acetylcysteine – a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(4):355–359.
7. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. *N*-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2773–2782.
8. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. *N*-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 2008;36(1):81–86.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. „KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury“. 19. April 2014.
10. Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz Ch, Frye R. Clinical trials of *N*-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews.* 2015;55:294–321.
11. Makipour K, Friedenberk FK. The potential role of *N*-acetylcysteine for the treatment of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:841–843.
12. Yoon H, Lee DH, Jang ES, et al. Effects of *N*-acetylcysteine on first-line sequential therapy for *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled pilot trial. *Gut Liver* 2015. Published online Sept. 9 doi:10.5009/gnl15048.
13. Kranzer K, Elamin WF, Cox H, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of *N*-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: implication for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax.* 2015;70(11):1070–1077.
14. Rizk AY, Bedaiwy MA, Al-Inany HG. *N*-acetylcysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(2):367–370.
15. Hildebrandt W, Sauer R, Bonaterra G, et al. Oral *N*-acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentrations regardless of lipid or smoking status. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1014–1024.
16. Ardissino D, Merlini PA, Savonitto S, et al. Effect of transdermal nitroglycerin of *N*-acetylcysteine, or both, in the long-term treatment of unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):941–947.

Doc. RNDr. Eva Račanská, CSc.

Farmaceutická fakulta UK

Ulica odbojárov 10, 831 04 Bratislava 3

racanska@fpharm.uniba.sk