

Význam N-acetylcysteinu jako léčivé látky v pediatrii

Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 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 antioxidačně 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.

The role of N-acetylcysteine as a therapeutic substance in paediatrics

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 or 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.

Prakt. lékař. 2014; 10(5): 171–173

Úvod

N-acetylcystein (NAC) je ve svých indikacích terapeuticky využíván již více než čtyřicet let. Jde především o jeho využití jakožto prekurzoru pro výrazně antioxidačně 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 řidšího 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 antioxidačního působení (4). V *in vitro* studiích s primárně diferencovanými lidskými tracheo-bronchiálními buňkami byl antioxidační účinek významně vyšší nejenom oproti komparovanému ambroxolu či guaifenesinu, ale dokonce i cca dvojnásobný ve srovnání s antioxidačně spolehlivě působícím vitaminem E (5).

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 (6). Zjišťován je rovněž negativní vliv NAC na hladinu interleukinu IL-6 či tumory nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa) (7). Nedávno byl popsán i případný antibakteriální účinek NAC vůči *Pseudomonas aeruginosa* (8). 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 (9, 10).

Uvedené účinky velmi pravděpodobně souvisí i s v literatuře popisovaným snížením počtu a závažnosti exacerbací u nemocných s chronickou bronchitidou (11, 12). Nejnověji se v tomto smyslu vyjadřují i autoři stále poměrně recentní metaanalýzy hodnotící význam podávání mukolytik u osob s chronickou bronchitidou nebo chronickou obstrukční nemocí plic, byť současně konstatují potřebu provedení dalších studií (13). 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 (14). Diskutován je i možný benefit u septického šoku (15).

Popsán byl i pozitivní vliv NAC na zvýšení hepatorenální perfuze pravděpodobně zprostředkovaný oxidem dusnatým (16). Interakce s touto vazodilatačně působící molekulou je zřejmě i podkladem pro pozorovaný benefit NAC u nemocných s kontrastní látkou indukovanou nefropatií (17). V kontextu ovlivnění cévního řečiště je nicméně dále poukazováno i na možný přínos NAC u cévní mozkové příhody, aterosklerózy nebo hypertenze (18).

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.

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 (19–21). 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 meta-analýzy 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 (22), případně je uváděno vyšší riziko nežádoucích účinků (23).

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 meta-analýzy 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 FEV_1 při délce sledování kratší než 3 měsíce. Autoři však uvádějí možnost výraznějšího benefitu při delším sledování (24). Účinnost inhalačně podaného NAC ve smyslu ovlivnění viskozity hlenu je však podporována výsledky další studie s 22 nemocnými (25). Vzhledem k výše uváděným imunomodulačním a protizánětlivým vlastnostem NAC je

Tabulka 1. Přehled registrovaných léčivých přípravků s NAC v České republice (dle AISLP, 2014.3)

Název přípravku	Léková forma	Schválená indikace dle věku
SOLMUCOL 100 SOLMUCOL 200	por gra	od 6 měsíců
SOLMUCOL	por plv sir	od 6 měsíců
ACC SIRUP	por plv sir	od 1 roku
ACC SIRUP PRO DĚTI	por sir	od 1 roku
SOLMUCOL	por plq sir	od 2 let
ACC 100 NEO ACC 200 NEO ACC 200 HEXAL NAC AL 600 ŠUMIVÉ TABLETY	por tbl eff	od 2 let
FLUIMUCIL 100 FLUIMUCIL 200	por gra sol	od 3 let
SOLMUCOL	orm pas	od 4 let
ACC 200	por cps dur	od 6 let
ACC INJECT	inj + inh sol	od 6 let
ACC LONG	por tbl eff	od 14 let
ACC LONG HOTDRINK	por plv sol	od 14 let
MUCOBENE 600 MG	por gra sol	od 14 let
FLUIMUCIL 600	por tbl eff	dospělí

Tabulka 2. Obvyklé dávkování léčivých přípravků s obsahem NAC v indikaci zánětů dýchacích cest a cystické fibrózy (dle AISLP, 2014.3)

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

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 (26). Nepochybně klinicky zajímavý bude v této populaci i výše uváděný negativní vliv NAC na růst a adhezi pseudomonád (8).

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 antioxidantu 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 po 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 7 ml/kg po 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 14 ml/kg po 16 h;
- 21–40 kg – iniciálně 150 mg/kg ve 100 ml po 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 250 ml po 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 500 ml po 16 h;
- 41–100 kg – iniciálně 150 mg/kg ve 200 ml po 1 h, 2. dávka 50 mg/kg v 500 ml po 4 h a 3. dávka 100 mg/kg ve 1 000 ml po 16 h;
- > 100 kg – 15 g po 1 h, 2. dávka 5 g po 4 h a 3. dávka 10 g po 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. 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.
7. 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.
8. Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC.Microbiol.* 2010; 10: 140.
9. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, et al. Glutathione and infection. *Biochim.Biophys.Acta* 2013; 1830: 3329–3349.
10. Morris D, Guerra C, Khurasany M, et al. Glutathione supplementation improves macrophage functions in HIV. *J Interferon Cytokine Res.* 2013; 33: 270–279.
11. 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.
12. 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.
13. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2012; 8: CD001287.
14. 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.
15. Ellouze O, Frikha N, Ouerghi S, Mestiri T, Salah Ben AM. [N-acetylcysteine in septic shock]. *Tunis Med* 2011; 89: 738–744.
16. 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.
17. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *J Vasc.Surg.* 2011; 54: 575–579.
18. Bavarsad SR, Harrigan MR, Alexandrov AV. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav.* 2014; 4: 108–122.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 1999; 88: 38–41.
25. App EM, Baran D, Dab I et al. Dose-finding and 24-h monitoring for efficacy and safety of aerosolized Nacystelyn in cystic fibrosis. *Eur Respir.J* 2002; 19: 294–302.
26. 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.

Článek přijat redakcí: 20. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2014

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK,
Praha
Plzeňská 221/130, 150 00 Praha 5
jiri.sliva@lfmotol.cuni.cz

