

Sylwia Walczewska, Agata Wawrzyniak

***N*-acetylocysteina w praktyce klinicznej – właściwości, zastosowanie, działania niepożądane**

N-acetylcysteine in clinical practice – properties, use and adverse effects

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Sylwia Walczewska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: swalczewska@wim.mil.pl;

Agata Wawrzyniak, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

Streszczenie

N-acetylocysteina to prosty związek organiczny o właściwościach przeciwutleniających i mukolitycznych. Obecnie jest podstawowym lekiem stosowanym w zatruciu paracetamolem. Przed wprowadzeniem acetylocysteiny przedawkowanie paracetamolu wiązało się z wysoką śmiertelnością z powodu ostrej niewydolności wątroby. Dzięki właściwościom przeciwutleniającym acetylocysteina chroni wątrobę przed uszkodzeniem toksycznymi metabolitami paracetamolu, utrzymując odpowiednie stężenie glutationu. Acetylocysteina znajduje zastosowanie również w infekcjach z towarzyszącym nadmiarem gęstej wydzieliny w drogach oddechowych. Mechanizm działania pochodnych cysteiny polega na rozszczepianiu mostków dwusiarczkowych między makrocząsteczkami obecnymi w śluzie, co prowadzi do zmniejszenia lepkości śluzu. Badania kliniczne wykazały, że *N*-acetylocysteina odgrywa ważną rolę w łagodzeniu kaszlu przez eliminację śluzu z dróg oddechowych. Dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym może również zapobiegać rozwojowi nefropatii indukowanej kontrastem. Dowiedziono, że stosowanie profilaktycznych dawek acetylocysteiny dzień przed podaniem i w dniu podania środka kontrastowego jest skutecznym sposobem zapobiegania wystąpieniu nefropatii pokontrastowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Związek ten może także modulować procesy patofizjologiczne, które biorą udział w wielu zaburzeniach psychicznych i neurologicznych. Opisano korzystne dowody skuteczności acetylocysteiny w zaburzeniach psychicznych, takich jak autyzm, schizofrenia, choroba Alzheimera, uzależnienia od środków psychoaktywnych czy choroba afektywna dwubiegunowa. Oprócz swojego działania leczniczego może również powodować działania niepożądane. Od czasu wprowadzenia acetylocysteiny do użytku klinicznego zgłaszano występowanie skutków ubocznych o różnym stopniu nasilenia.

Słowa kluczowe: *N*-acetylocysteina, zatrucie paracetamolem, właściwości mukolityczne, nefropatia pokontrastowa, autyzm, antyoksydant

Abstract

N-acetylcysteine is a simple chemical compound with antioxidant and mucolytic properties. Currently, it is the primary treatment for acetaminophen poisoning. Prior to the introduction of acetylcysteine, acetaminophen overdose was associated with high mortality due to acute liver failure. Owing to its antioxidant properties, acetylcysteine maintains appropriate levels of glutathione, thereby protecting the liver from damage by toxic metabolites of paracetamol. Acetylcysteine is also used for infections with excess respiratory secretions. The mechanism of action of cysteine derivatives involves cleavage of disulfide bonds between the macromolecules present in the mucus and, consequently, reduction of mucus viscosity. Clinical trials have shown that *N*-acetylcysteine also plays an important role in relieving cough by eliminating mucus from the airways. Owing to its antioxidant properties, it can also prevent contrast-induced nephropathy. It was shown that prophylactic doses of acetylcysteine administered the day before and at the day of contrast administration are effective in preventing contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. The compound can also modulate pathophysiological processes involved in many mental and neurological disorders. There is also evidence supporting the efficacy of acetylcysteine in mental disorders such as autism, schizophrenia, Alzheimer's disease, psychoactive substance dependence or bipolar disorder. However, in addition to its therapeutic activity, the drug may also induce adverse effects. Adverse effects of varying severity have been reported since the introduction of acetylcysteine into clinical use.

Keywords: *N*-acetylcysteine, acetaminophen poisoning, mucolytic properties, contrast-induced nephropathy, autism, antioxidant

WSTĘP

N-acetylocysteina (NAC) jest pochodną endogennego aminokwasu L-cysteiny i prekursorem glutationu – jednego z najważniejszych antyoksydantów w organizmie człowieka. Znana jest głównie ze swoich właściwości antyoksydacyjnych i mukolitycznych, wykorzystywanych w leczeniu zatruc paracetamolem, nefropatii indukowanej kontrastem oraz w terapii chorób z towarzyszącą trudnością w odkrztuszaniu gęstej wydzieliny⁽¹⁾. Istnieją doniesienia, że acetylocysteina może mieć również zastosowanie w innych gałęziach medycyny, np. w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych⁽²⁾. Należy jednak pamiętać, że stosowanie NAC nie jest pozbawione działań niepożądanych⁽³⁾.

N-ACETYLOCYSTEINA W ZATRUCIACH PARACETAMOLEM

N-acetylocysteina jest związkiem organicznym stosowanym jako antidotum w leczeniu zatruc acetaminofenem⁽⁴⁾. Do intoksykacji tym lekiem dochodzi najczęściej w wyniku świadomego przedawkowania preparatów doustnych (zatrucia samobójcze) bądź omyłkowego spożycia, zwłaszcza w przypadku dzieci. Z uwagi na silne działanie hepatotoksyczne (narządem krytycznym jest wątroba) zatrucia paracetamolem są najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby w Ameryce Północnej, Europie i Australii^(5,6).

Działanie acetylocysteiny polega na odwróceniu toksycznego działania acetaminofenu. Acetylocysteina w swojej budowie chemicznej zawiera grupy tiolowe (-SH), które mogą ulegać reakcjom redoks, a zatem ma właściwości przeciwutleniające. W połączeniu z kwasem glutaminowym i glicyną jest niezbędna do syntezy glutationu, jednego z najważniejszych przeciwutleniaczy wewnątrzkomórkowych, który zapewnia ochronę przed wolnymi rodnikami, toksynami, a także metabolitami leków. Zasoby glutationu mogą ulec wyczerpaniu u pacjentów z niedożywieniem, przewlekłym alkoholizmem, a także po przedawkowaniu acetaminofenu⁽⁴⁾.

W dawkach terapeutycznych okres półtrwania paracetamolu wynosi 1,5–2,5 godziny. W 95% związek ten ulega biotransformacji wątrobowej poprzez reakcje sprzęgania i redukcji. W wyniku reakcji sprzęgania powstają nietoksyczne koniugaty siarczanu i glukuronidu. Toksycznym metabolitem paracetamolu, powstającym w wyniku reakcji utleniania, jest *N*-acetylo-*p*-benzochinonoimina (NAPQI). Jeśli powstaje on w ograniczonych ilościach, jest wychwytywany przez grupy sulfhydrylowe glutationu, a następnie sprzęgany z kwasem merkapturowym. W przypadku przedawkowania dochodzi do wyczerpania zapasów glutationu, a NAPQI łączy się kowalencyjnie z hepatocytami, co doprowadza do ich martwicy^(7,8). Przywrócenie zapasów glutationu przez acetylocysteinę zapobiega uszkodzeniom hepatocytów⁽⁴⁾. Dodatkowo grupy tiolowe (-SH) acetylocysteiny mogą się bezpośrednio wiązać z toksycznym NAPQI w komórkach wątroby⁽⁹⁾.

Badania kliniczne dowodzą, że podanie NAC w ciągu 10 godzin od przedawkowania paracetamolu skutecznie zapobiega uszkodzeniom wątroby.

N-acetylocysteina dostępna jest w postaci doustnej oraz w formie dożylniej. Dawkę acetylocysteiny oblicza się na podstawie masy ciała oraz szacowanego czasu od spożycia acetaminofenu. Do określenia prawdopodobieństwa uszkodzenia wątroby służy nomogram Rumacka–Matthew, wyznaczający stężenie paracetamolu w surowicy w odniesieniu do czasu, jaki minął od jego spożycia⁽⁴⁾.

Znane są dwa protokoły leczenia specyficznego zatrucia paracetamolem. Protokół dożylnego leczenia NAC (zmodyfikowany protokół Prescottta) opiera się na podawaniu acetylocysteiny w trzech dawkach o różnym czasie trwania wlewu. Pierwszą dawkę (150 mg/kg masy ciała) podaje się w ciągu 1 godziny. Bezpośrednio po pierwszej dawce podaje się drugą (50 mg/kg masy ciała) we wlewie ciągłym trwającym 4 godziny, a następnie trzecią (100 mg/kg masy ciała) we wlewie ciągłym trwającym 16 godzin. W tym schemacie całkowita dawka NAC wynosi 300 mg/kg masy ciała⁽¹⁰⁾. Powszechną praktyką jest kontynuowanie terapii acetylocysteiną dłużej, niż wskazuje na to protokół leczenia dożylnego (20–21 godzin), jeśli nadal utrzymuje się wysokie stężenie paracetamolu w surowicy lub wykładniki funkcji wątroby są nieprawidłowe⁽¹¹⁾.

Protokół doustnego leczenia NAC polega na podaniu dawki nasycającej (140 mg/kg masy ciała), a następnie kontynuacji leczenia dawką podtrzymującą (70 mg/kg masy ciała) co 4 godziny. Całkowita dawka acetylocysteiny w schemacie doustnym wynosi 1330 mg/kg masy ciała, a czas leczenia to 72 godziny⁽¹⁰⁾.

Od lat 70. ubiegłego wieku podstawę leczenia zatruc paracetamolem stanowi acetylocysteina, która radykalnie zmniejsza częstość ostrej niewydolności wątroby i śmiertelność z tego powodu⁽¹²⁾.

N-ACETYLOCYSTEINA JAKO ŚRODEK MUKOLITYCZNY

Nadmierne wydzielanie śluzu w drogach oddechowych jest cechą wielu chorób układu oddechowego⁽¹³⁾. *N*-acetylocysteina i – w mniejszym stopniu – karbocysteina są mukolitykami stosowanymi powszechnie w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i zapalenia oskrzeli⁽¹⁴⁾.

Środki mukolityczne to klasa leków pomagających w usuwaniu śluzu z dróg oddechowych. Mechanizm działania pochodnych cysteiny polega na rozszczepianiu mostków dwusiarczkowych między makrocząsteczkami obecnymi w śluzie, co prowadzi do zmniejszenia jego lepkości⁽¹⁵⁾.

Według przeglądu, który przeprowadzili Shen i wsp., długotrwałe stosowanie dużych dawek NAC może prowadzić do zmniejszenia częstości zaostrzeń u pacjentów z POChP⁽¹⁶⁾. W jednym z badań stwierdzono też, że doustne stosowanie acetylocysteiny w dawce 200 mg dwa razy dziennie u chorych z przewlekłym zapaleniem oskrzeli doprowadziło do

zmiany składu płwociny. Pacjenci zgłaszali zmniejszenie objętości płwociny, łatwiejsze odkrztuszanie i zmniejszenie nasilenia kaszlu. Dane na temat skuteczności leczenia acetylocysteiną i karbocysteiną w populacji pacjentów pediatrycznych są ograniczone⁽¹⁷⁾.

Badania obserwacyjne wykazały, że mukolityki odgrywają ważną rolę w łagodzeniu objawów ze strony górnych dróg oddechowych poprzez ułatwianie eliminacji śluzu. Zapewniają objawową ulgę w kaszlu i prawdopodobnie skracają czas trwania objawów⁽¹⁸⁾.

Podsumowując, NAC dzięki swoim właściwościom chemicznym może zmieniać skład lub objętość płwociny, skutecznie łagodząc produktywny kaszel, który jest objawem infekcji dróg oddechowych. Powszechnie dostępne dane z randomizowanych, kontrolowanych i obserwacyjnych badań sugerują przydatność stosowania mukolityków, takich jak NAC, w leczeniu infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych: zapalenia zatok obocznych nosa, zapalenia błony śluzowej nosa, zapalenia i rozstrzeni oskrzeli oraz POChP⁽¹⁹⁾.

N-ACETYLOCYSTEINA I NEFROPATIA WYWOŁANA KONTRASTEM

W dobie coraz powszechniej wykorzystywanych badań obrazowych i procedur interwencyjnych z użyciem środków kontrastowych nefropatia pokontrastowa staje się istotnym problemem klinicznym, którego następstwami mogą być przejściowa lub stała terapia nerkozastępcza, przedłużona hospitalizacja, a nawet zgon. Częstość występowania nefropatii pokontrastowej jest zróżnicowana – od 5% u pacjentów z łagodną chorobą nerek do 50% u chorych z ciężką niewydolnością nerek⁽²⁰⁾.

Do innych czynników ryzyka nefropatii wywołanej kontrastem, oprócz wyjściowego szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), należą: cukrzyca, jednoczesne podawanie innych leków nefrotoksycznych (np. inhibitorów konwertazy angiotensyny – *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI), odwodnienie pacjenta, a także ilość podanego środka kontrastowego. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że reaktywne formy tlenu odgrywają kluczową rolę w uszkodzeniu nerek wywołanym przez środki kontrastowe⁽²¹⁾. Badano różne środki farmakologiczne, które mogłyby zapobiegać występowaniu nefropatii pokontrastowej. Jednym z nich jest NAC, która dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym może zapobiegać rozwojowi nefropatii indukowanej kontrastem⁽²⁰⁾. Wykazali to w swoim badaniu Tepel i wsp., oceniając grupę chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, która została poddana badaniu tomografii komputerowej z kontrastem. Po randomizacji pacjenci w dniu poprzedzającym badanie i w dniu wykonania tomografii komputerowej otrzymywali albo NAC w dawce 600 mg doustnie dwa razy dziennie, albo

placebo. Nefropatia wywołana kontrastem wystąpiła u 21% uczestników, którzy przyjmowali placebo, i u 2% pacjentów, którym podawano NAC⁽²¹⁾. Autorzy pracy udowodnili, że profilaktyczne podawanie acetylocysteiny w dawce 600 mg dwa razy dziennie dzień przed podaniem i w dniu podania środka kontrastowego jest skutecznym sposobem zapobiegania wystąpieniu nefropatii pokontrastowej u osób z przewlekłą niewydolnością nerek.

N-ACETYLOCYSTEINA W PSYCHIATRII

W ciągu ostatnich lat pojawia się coraz więcej dowodów na skuteczność NAC w psychiatrii. Badania przedkliniczne sugerują, że NAC może modulować procesy patofizjologiczne, które biorą udział w wielu zaburzeniach psychicznych i neurologicznych, w tym w stresie oksydacyjnym, neurogeniezie i apoptozie, dysfunkcji mitochondriów, neuroprzeżywalności glutaminergicznej i dopaminergicznej. Opisano korzystne dowody na stosowanie acetylocysteiny w zaburzeniach psychicznych, takich jak autyzm, schizofrenia, choroba Alzheimera, uzależnienia od środków psychoaktywnych czy choroba afektywna dwubiegunowa⁽²⁾. Zastosowanie NAC w psychiatrii może się stać nowym podejściem w leczeniu wielu zaburzeń psychicznych i neurologicznych. Dodatkowo leczenie NAC wydaje się dobrze tolerowane i bezpieczne. Jednak konkretne dane są nadal ograniczone pod względem liczby i jakości badań. Potrzebne są dalsze analizy, mające na celu wyjaśnienie, który z mechanizmów działania NAC jest najbardziej skuteczny w leczeniu chorób i zaburzeń psychicznych.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Acetylocysteina oprócz swojego korzystnego wpływu może również powodować działania niepożądane. Od czasu jej wprowadzenia do użytku klinicznego zgłaszano występowanie efektów ubocznych o różnym stopniu nasilenia. Należą do nich: nudności i wymioty, uderzenia gorąca, wysypka, obrzęk naczynioruchowy, tachykardia, hipotensja i skurcz oskrzeli. Ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości stanowią najczęstsze powikłanie przyjmowania doustnej formy acetylocysteiny, z kolei wymioty i nudności – formy doustnej. Działania niepożądane są zależne od stężenia NAC, szybkości wlewu i czasu trwania kuracji. Częstsze występowanie działań niepożądanych odnotowano u płci żeńskiej i u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku alergii lub astmy^(3,10).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Elbini Dhoubi I, Jallouli M, Annabi A et al.: A minireview on N-acetylcysteine: an old drug with new approaches. *Life Sci* 2016; 151: 359–363.
2. Deepmala, Slattery J, Kumar N et al.: Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 294–321.
3. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB et al.: Evidence for the changing regimens of acetylcysteine. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 471–481.
4. Acetylcysteine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD) 2012-. [Updated 2016 Nov 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548401/>.
5. Larson AM, Polson J, Fontana RJ et al.: Acute Liver Failure Study Group: Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005; 42: 1364–1372.
6. Lancaster EM, Hiatt JR, Zarrinpar A: Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol* 2015; 89: 193–199.
7. Mitchell JR, Thorgeirsson SS, Potter WZ et al.: Acetaminophen-induced hepatic injury: protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 676–684.
8. Prescott LF: Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 Suppl 2: 291S–298S.
9. Jones AL: Mechanism of action and value of N-acetylcysteine in the treatment of early and late acetaminophen poisoning: a critical review. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 277–285.
10. Waldman W, Groszek B, Burda P et al.: [Management of acute intoxication with paracetamol – Polish Medical Society, Section of Clinical Toxicology position statement]. *Przegl Lek* 2012; 69: 466–469.
11. Bateman DN: Paracetamol poisoning: beyond the nomogram. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 45–50.
12. Rumack BH, Bateman DN: Acetaminophen and acetylcysteine dose and duration: past, present and future. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 91–98.
13. Rogers DF: Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care* 2007; 52: 1176–1193.
14. Kozer E, Koren G: Management of paracetamol overdose: current controversies. *Drug Saf* 2001; 24: 503–512.
15. Young C, McCormack S: N-Acetylcysteine Instillation During Bronchoscopy for Patients Requiring Non-Cystic Fibrosis-Related Mucus Secretion Clearance: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON) 2019.
16. Shen Y, Cai W, Lei S et al.: Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2014; 11: 351–358.
17. Chalumeau M, Duijvestijn YCM: 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.
18. Rubin BK: Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care* 2007; 52: 859–865.
19. Scaglione F, Petrini O: Mucoactive agents in the therapy of upper respiratory airways infections: fair to describe them just as mucoactive? *Clin Med Insights Ear Nose Throat* 2019; 12: 1179550618821930.
20. Loomba RS, Shah PH, Aggarwal S et al.: Role of N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Am J Ther* 2013; 23: e172–e183.
21. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C et al.: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.