

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

фармакодинаміка. N-ацетил-L-цистеїн чинить виражену муколітичну дію на слизовий і слизисто-гнійний секрет за рахунок деполімеризації мукопротеїнових комплексів і нуклеїнових кислот, які надають в'язкості гіаліновому і гнійному компонентам мокротиння та іншим секретам. Додаткові властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення вироблення сурфактанта за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

N-ацетил-L-цистеїн також чинить пряму антиоксидантну дію за рахунок наявності нуклеофільної вільної тіольної групи (SH), яка здатна безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами окисних радикалів. Ацетилцистеїн запобігає інактивації α_1 -антитрипсину — ферменту, який інгібує еластазу, хлорноватистою кислотою (HClO) — сильним окиснювачем, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів.

Крім того, молекулярна структура ацетилцистеїну дає йому можливість легко проникати через клітинні мембрани. У середині клітини ацетилцистеїн деацетилюється з утворенням L-цистеїну, незамінної амінокислоти для синтезу глутатіону. На додаток до цього ацетилцистеїн, який є прекурсором глутатіону, чинить непрямий антиоксидантний ефект. Глутатіон є високоактивним трипептидом, поширеним у різних тканинах тварин і незамінним для збереження функціональної здатності клітини і її морфологічної цілісності. Фактично він є частиною найбільш важливого внутрішньоклітинного механізму захисту від окисних радикалів, як екзо-, так і ендогенних, і деяких цитотоксичних речовин, включаючи парацетамол.

Парацетамол чинить цитотоксичну дію шляхом прогресуючого зниження вмісту глутатіону. Ацетилцистеїн відіграє першорядну роль у збереженні адекватних рівнів глутатіону, таким чином, посилюючи клітинний захист. Внаслідок цього ацетилцистеїн є специфічним антидотом при отруєнні парацетамолом.

У хворих на ХОЗЛ прийом 1200 мг ацетилцистеїну на добу протягом 6 тиж призводив до значного підвищення об'єму вдиху і форсованої життєвої ємності легень, можливо, внаслідок зменшення повітряного захоплення.

У хворих з ідіопатичним фіброзом легень (ІФЛ) застосування ацетилцистеїну перорально по 600 мг 3 рази на добу протягом 1 року в поєднанні зі стандартною терапією ІФЛ (преднізолон і азатіоприн) сприяло збереженню життєвої ємності і дифузної здатності легень, вимірної методом одиночного вдиху окису вуглецю.

У формі інгаляційної терапії протягом 1 року ацетилцистеїн сприяв зниженню інтенсивності прогресування захворювання у хворих на ІФЛ.

При застосуванні в дуже високих дозах (до 3000 мг щодня протягом 4 тиж) у хворих на муковісцидоз ацетилцистеїн не чинив значної токсичної дії.

Антиоксидантна ефективність ацетилцистеїну пов'язана з вираженим зниженням активності еластази в мокротинні, що є найзначнішим показником функції легень у хворих на муковісцидоз. Окрім цього, на тлі лікування відзначалося зменшення кількості нейтрофілів у дихальних шляхах, а також нейтрофілів, які активно виділяють багаті еластазою гранули.

Фармакокінетика.

Абсорбція. У людини після перорального прийому ацетилцистеїн повністю абсорбується. Через метаболізм у стінках кишечника і ефект першого проходження біодоступність ацетилцистеїну при пероральному прийомі дуже низька (приблизно 10%). Для різних лікарських форм відмінностей не виявлено. У хворих з різними дихальними і серцевими захворюваннями C_{\max} ацетилцистеїну в плазмі крові досягається через 1–3 год після прийому і залишається високою протягом 24 год.

Розподіл. Ацетилцистеїн розподіляється в організмі як у незміненому вигляді (20%), так і у вигляді метаболітів (активних) (80%), при цьому переважно він виявляється в печінці, нирках, легенях і бронхіальному секреті. Об'єм розподілу ацетилцистеїну від 0,33 до 0,47 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 50% через 4 год після прийому і зменшується до 20% через 12 год.

Метаболізм і виведення. Після перорального прийому ацетилцистеїн швидко і екстенсивно метаболізується в стінках кишечника і печінки. Утворений метаболіт, цистеїн, розглядають як активний. Далі ацетилцистеїн і цистеїн метаболізуються одним і тим самим шляхом. Близько 30% дози виводиться нирками. $T_{1/2}$ ацетилцистеїну становить 6,25 год.

ПОКАЗАННЯ

лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння.

Передозування парацетамолу.

ЗАСТОСУВАННЯ

дорослі: 400–600 мг/добу, розподілені на 1–3 прийоми залежно від клінічних умов.

Діти:

2–6 років: 200–400 мг/добу, розподілені на 1–3 прийоми;

6–18 років: 400–600 мг/добу, розподілені на 1–3 прийоми.

Передозування парацетамолом

У перші 10 год після прийому токсичної речовини якнайшвидше приймати Рапіра 100/Рапіра 200 з розрахунку 140 мг/кг, далі з розрахунку 70 мг/кг кожні 4 год протягом 1–3 днів.

Рапіра 100/Рапіра 200 необхідно прийняти відразу ж після приготування розчину.

Порошок розчиняти в $\frac{1}{3}$ склянки води.

Тривалість курсу лікування визначає лікар індивідуально, залежно від характеру захворювання (гостре або хронічне).

Діти Застосовувати у дітей віком від 2 років.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

відома гіперчутливість до ацетилцистеїну або будь-якої з допоміжних речовин.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча.

ПОБІЧНА ДІЯ

далі представлені небажані реакції після застосування ацетилцистеїну для прийому всередину.

Клас систем органів	Побічні реакції		
	Нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$)	Рідко ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1000$)	Дуже рідко ($< 1/10\ 000$)
З боку імунної системи	Гіперчутливість		Анафілактичний шоко анафілактичні/анафілактоїдні реакції
З боку крові та лімфатичної системи			
З боку нервової системи	Головний біль		
З боку органа слуху та лабіринту	Дзвін у вухах		
З боку дихальної системи			

З боку серця	Тахікардія		
З боку судин			Геморагії
З боку органів грудної клітки та середостіння		Бронхоспазм, диспное	
З боку ШКТ	Блювання, діарея, стоматити, абдомінальний біль, нудота	Диспепсія	
З боку шкіри і підшкірних тканин	Кропив'янка, висипання, набряк Квінке, свербіж		
Загальні розлади та порушення у місці введення	Гіпертермія		
Дослідження	Зниження АТ		

У дуже рідкісних випадках у зв'язку з прийомом ацетилцистеїну повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, такі як, наприклад, синдром Стівенса — Джонсона і синдром Лайєлла. У більшості випадків як мінімум ще один лікарський засіб може з більшою ймовірністю бути причиною появи шкірно-слизового синдрому. Тому при появі будь-яких нових змін на шкірі або слизових оболонках потрібно звернутися до лікаря і негайно відмінити прийом ацетилцистеїну.

Відмічались випадки зниження агрегації тромбоцитів, але клінічне значення цього не визначено.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

пацієнти з БА повинні знаходитися під строгим контролем під час лікування через можливий розвиток бронхоспазму. У разі виникнення бронхоспазму лікування ацетилцистеїном слід негайно припинити.

Рекомендується з обережністю приймати препарат пацієнтам з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, особливо у разі супутнього прийому інших лікарських засобів, що подразнюють слизову оболонку шлунка.

Пацієнтам із захворюваннями печінки або нирок ацетилцистеїн слід призначати з обережністю для уникнення накопичення азотовмісних речовин в організмі.

Ацетилцистеїн впливає на метаболізм гістаміну, тому не слід призначати довготривалу терапію пацієнтам з непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж).

Застосування ацетилцистеїну, головним чином на початку лікування, може спричинити розрідження бронхіального секрету і збільшити його об'єм. Якщо пацієнт не здатний ефективно відкашлювати мокротиння, необхідні постуральний дренаж і бронхоаспірація.

Легкий сірчаний запах не є ознакою зміни препарату, а є специфічним для діючої речовини.

Муколітичні засоби можуть викликати бронхіальну обструкцію у дітей віком до 2 років. Внаслідок фізіологічних особливостей дихальної системи у дітей цієї вікової групи здатність очищення секретії дихальних шляхів обмежена. Тому муколітики не слід застосовувати у дітей віком до 2 років.

Рапіра містить аспартам, джерело фенілаланіну. Це необхідно враховувати пацієнтам з фенілкетонурією.

Лікарський засіб містить сорбітол, тому пацієнтам зі спадковою непереносимістю фруктози цей препарат приймати не слід.

Застосування у період вагітності або годування грудьми

Вагітність. Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну у вагітних обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих чи непрямих негативних впливів на вагітність, ембріофетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток.

Годування грудьми. Інформація про проникнення в грудне молоко відсутня.

Приймати препарат під час вагітності та годування грудьми слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами. Немає підтвердження, що ацетилцистеїн впливає на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

Застосування одночасно з ацетилцистеїном протикашльових засобів може посилити застій мокротиння через пригнічення кашльового рефлексу.

Активоване вугілля знижує ефективність ацетилцистеїну.

При одночасному застосуванні з такими антибіотиками, як тетрацикліни (за винятком доксицикліну), ампіцилін, амфотерицин В, цефалоспорини, аміноглікозиди, можлива їх взаємодія з тіловою групою ацетилцистеїну, що призводить до зниження активності обох препаратів. Тому інтервал між прийомом цих препаратів має становити не менше 2 год. Це не стосується цефіксиму та лоракarbeфу.

При одночасному прийомі нітрогліцерину та ацетилцистеїну виявлено значну артеріальну гіпотензію та розширення скроневої артерії. У разі необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати артеріальну гіпотензію, яка може мати важкий характер, і слід попередити їх про можливість виникнення головного болю.

Ацетилцистеїн може бути донором цистеїну та підвищувати рівень глутатіону, який сприяє детоксикації вільних радикалів кисню та певних токсичних речовин в організмі.

Вплив на лабораторні дослідження. Ацетилцистеїн може впливати на колориметричні дослідження саліцилатів та на визначення кетонових тіл у сечі.

Несумісність. При розчиненні ацетилцистеїну необхідно користуватися скляним посудом, уникати контакту з металевими та гумовими поверхнями.

Не рекомендується розчинення в одній склянці ацетилцистеїну з іншими препаратами.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

немає даних про випадки передозування лікарських форм ацетилцистеїну, призначених для прийому внутрішньо.

Добровольці приймали 11,6 г ацетилцистеїну на добу протягом 3 міс без виникнення будь-яких серйозних побічних ефектів.

Ацетилцистеїн при застосуванні в дозі 500 мг/кг/добу не викликає передозування.

Симптоми. Передозування може проявлятися шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота, блювання і діарея.

Лікування. Специфічного антидоту при отруєнні ацетилцистеїном немає, терапія симптоматична.

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

при температурі не вище 25 °С.