

# ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ — ПРОДУКТІВ БІОТЕХНОЛОГІЇ ЯК ІНСТРУМЕНТ ТОНКОГО ВПЛИВУ НА ЇХ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

*А.В.Мартинів, В.П.Черних\**

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова: пегільовані білки; біотехнологія; пептиди; фармакокінетика; фармакодинаміка; біодоступність*

*В роботі представлений огляд літератури про новітній напрямок у проектуванні лікарських засобів — продуктів біотехнології шляхом хімічної модифікації їх структури. Така модифікація проводиться шляхом пристосування поліетиленгліколю (алкілюванням) чи залишків ди- та трикарбонових кислот (ацилюванням). Показано, що така модифікація значно впливає на функції та активність модифікованих біополімерів: значно збільшується термін їх напівжиття в організмі пацієнта та збільшується стійкість до протеолітичних ферментів. Частина модифікованих препаратів вже впроваджена у виробництво: це такі продукти як пегінтрон (рекомбінантний пегільований альфа-2-бета інтерферон), аденозиндеаміназа та L-аспарагіназа. Показана значна перевага цих препаратів над їхніми нативними аналогами. Показано, що й ацилювання структури біополімерів також є перспективним напрямком у розробці нових ліків: специфічність та чутливість сукциніл-імуноглобулінів збільшується в десять разів у порівнянні з неацильованими імуноглобулінами, а сукцинільований людський альбумін отримує зовсім нові властивості: він проявляє антивірусну активність відносно вірусів ВІЧ/СНІД та грипу. Термін напівжиття сукцинільованого альбуміну у крові збільшується більше ніж в сто разів при повній відсутності алергенних та імуногенних властивостей.*

Біотехнологія в розвинених країнах знаходиться на стадії бурного розвитку, що обумовлено перспективністю біотехнологічних лікарських засобів завдяки наднизьким ефективним дозам цих засобів [23]. Слід зазначити, що зараз у світі спостерігаються процеси активного перерозподілу ринків та сфер науково-технічної та комерційної діяльності з огляду третього тисячоліття. Аналітики прогнозують збільшення світового ринку біотехнологічної продукції у 2003 році до \$800 млрд, зокрема лікарських засобів — до \$200 млрд.

Але на шляху впровадження продуктів біотехнології у фармацевтичне виробництво існують деякі проблеми. Особливо це стосується продуктів білкової та пептидної структури (інтерферонів, гормонів, факторів росту, цитокінів, тромболітиків). Принципова зміна структури їх молекули з метою збільшення ефективності або повністю гальмує їхню біологічну активність, або збільшує кількість побічних ефектів. Окрім того лікування нативними препаратами пептидної природи має ряд суттєвих недоліків: білки швидко гідролізуються у кишечнику і

тому відповідно використовуються виключно парентерально. Відносно короткий період напівжиття таких ліків в організмі хворих спонукає до частого використання великих доз препаратів з метою досягнення необхідного терапевтичного ефекту (наприклад, щодо інтерферону) [26]. Ще одним важливим негативним фактором, який обмежує використання білкових препаратів, є їхня висока алергенність та імуногенність і пов'язані з ними сенситивні реакції [19].

Одним із шляхів підвищення ефективності лікарських засобів білкової природи є хімічна модифікація їх молекули, яка не призводить до значних змін в їх структурі, а полягає у фізико-хімічній трансформації. Остання

**А.В.Мартинів** — канд. фарм. наук, учений секретар Інституту мікробіології та імунології ім. І.І.Мечникова АМН України (м. Харків)

**В.П.Черних** — доктор фарм. наук, доктор хім. наук, професор, чл.-кор. НАН України, завідувач кафедри органічної хімії, ректор Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

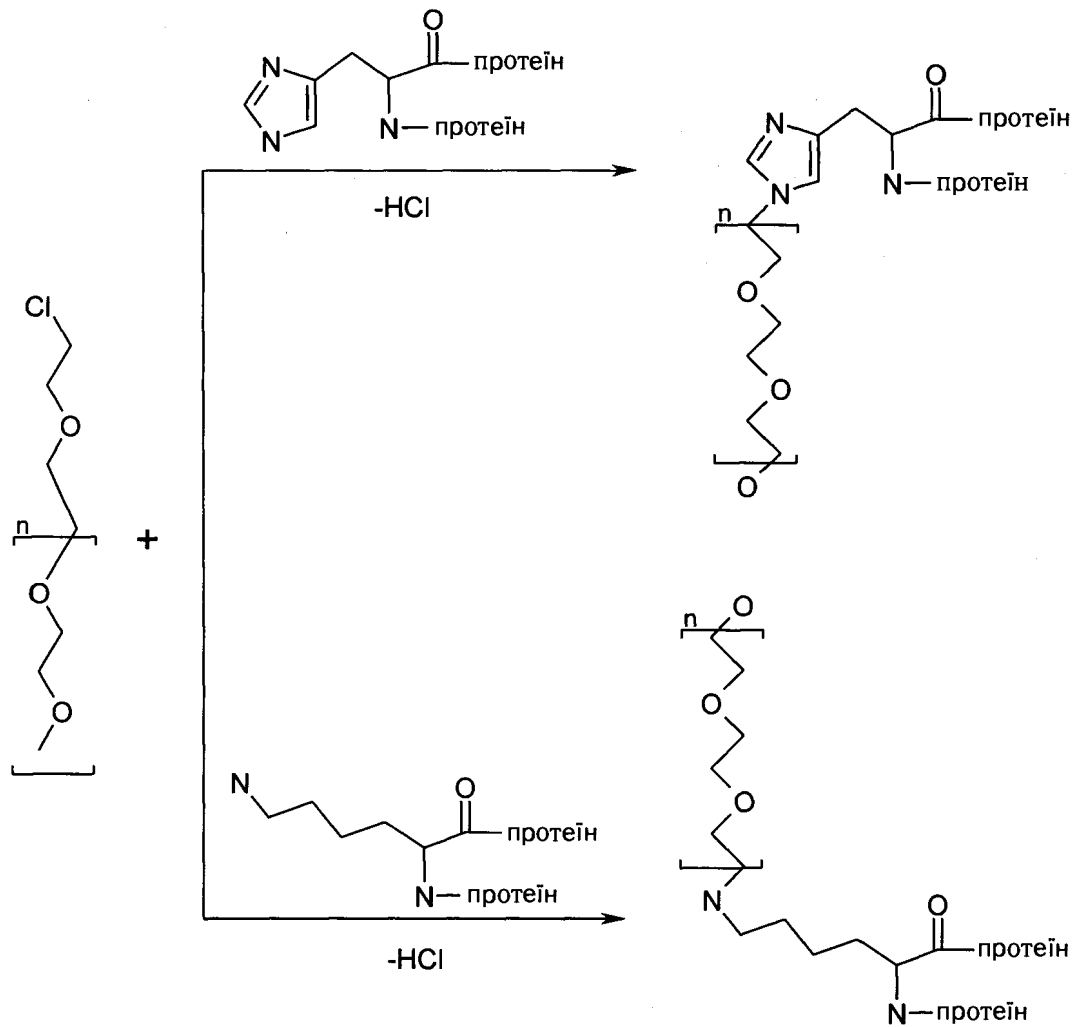


Рис. Механізм утворення ПЕГ-протеїнів через алкілювання гідратованих лізинових та гістидинових аміногруп

досягається шляхом пристосування (алкілюванням) хлор-поліетиленгліколю [6] або ацилюванням ангідридами ди- [2] та трикарбонових [24] кислот. Процес "пристосування" поліетиленгліколю (ПЕГ) отримав назву пегілювання, а процес обробки білка янтарним ангідридом (ЯА) був названий сукцинілюванням. Відповідні біополімери мають назви пегілювані та сукцинілювані. Подібна хімічна модифікація фармакологічних препаратів пептидної структури спрямована на покращення їх переносимості, зниження алергенності, підвищення періоду напівжиття та відповідно значне підвищення якості життя протягом проведення курсу лікування.

#### Пегілювані біополімери

ПЕГ як потенційний об'єкт — модифікатор речовин пептидної структури привернув увагу дослідників іще на початку 1970-х

років. Зараз ПЕГ дозволений FDA (Food and drug administration of USA) як субстанція для виробництва лікарських та косметологічних засобів та продуктів харчування. Основними характеристиками ПЕГ, які обумовлюють фармакологічні властивості алкілюваного біополімера, є молекулярна маса ПЕГ та його стереохімічна структура (лінійна регулярна чи розгалужена або нерегулярна).

ПЕГ може бути пов'язаний з протеїном у декількох позиціях, але деякі з них є "преміюваними" — це епсилон-аміногрупи лізинів та імідазольні азоти гістидинів (для альфа-2-6 інтерферону) [16] (див. рис.).

Такі зв'язки дозволяють активувати гідроксильні групи ПЕГ та побудувати молекулу, в якій цільові місця мають ковалентні зв'язки. Окрім того прями ковалентні

зв'язки ПЕГ у місці розташування лізину та аргініну безпосередньо блокують ферментативний гідроліз модифікованих молекул трипсином [19].

Іще одним з найважливіших ресурсів модифікованих ПЕГ молекул є їхня гідрофільність, яка формує принципово нові фізико-хімічні властивості зміненого пептиду. Велика концентрація атомів водню навіть в одній молекулі ПЕГ дозволяє їй зв'язуватися з 2-3 молекулами води. Подібна гідратація приводить до формування "водної хмари" навколо модифікованої молекули ПЕГ+білок, за рахунок чого значно підвищується її гідродинамічний радіус [22]. Ця гідратаційна оболонка, з одного боку, значно підвищує розчинність та біодоступність препарату, а з іншого боку, захищає молекулу від інших білків (нейтралізуючих антитіл, компле-

Таблиця 1

**Порівняльні дані щодо періоду напівжиття біологічно активних пептидів та їх ПЕГ-похідних**

| Блок                 | Субстрат | Період напівжиття (години) |              | Кратність |
|----------------------|----------|----------------------------|--------------|-----------|
|                      |          | нативна молекула           | ПЕГ-кон'югат |           |
| Аденозиндеаміназа    | миша     | 0,5                        | 28           | 56        |
| Аспарагіназа         | людина   | 20-72                      | 357-528      | 7,3-17,7  |
|                      | миша     | <6                         | 96           | >16       |
|                      | щур      | 2,9                        | 56           | 19,3      |
|                      | кролик   | 20                         | 144          | 7,2       |
| Інтерферон альфа-26  | людина   | 4                          | 40           | 10        |
| Інтерлейкін-2        | щур      | 0,05                       | 0,32         | 6,4       |
| Стрептокіназа        | миша     | 0,07                       | 0,33         | 4,7       |
| Супероксид-дисмутаза | людина   | 0,42                       | 204          | 486       |
|                      | миша     | 0,06                       | 17           | 283       |
| Урикази              | людина   | <3                         | 8            | >2,7      |

менту) [25]. Таким чином, ПЕГ-модифіковані пептиди значно більше захищені від опсонізації та активного фаго- та ендоцитозу клітинних структур макроорганізму.

Зміни фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей ПЕГ-модифікованих пептидів залежать як від маси молекули ПЕГ, так і від специфічних місць зв'язування. Так, наприклад, продемонстрована пряма кореляція між масою молекули ПЕГ та періодом напівжиття пептиду [22]. У табл. 1 наведені порівняльні дані періоду напівжиття деяких біологічно активних нативних пептидів та їх ПЕГ-похідних.

Більш довгі ланцюги ПЕГ обумовлюють більшу тривалість періоду напівжиття кон'югату ПЕГ-пептид та його фармакологічну стабільність. Ще одним важливим фактором, який впливає на фармакодинаміку та фармакокінетику ПЕГ-модифікованих пептидів, є структура ПЕГ-ланцюгів: розгалужена молекула ПЕГ формує уповільнення активного метаболізму препарату, що також приводить до збільшення часу активної циркуляції препарату у крові. Із розгалуженим ланцюгом ПЕГ також пов'язана і значно менша імуногенність модифікованих пре-

паратів при збереженні їх фармакологічних властивостей [5]. Подібні ефекти можуть бути досягнуті також іншим шляхом — зв'язуванням пептиду не з однією молекулою ПЕГ, а з декількома з лінійною структурою. Добре вивченим прикладом у цьому зв'язку є молекула інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) [16]. У зв'язку з тим, що молекула ІЛ-2 має дуже невеликий розмір, вона швидко фільтрується через нирки і має дуже короткий період напівжиття. Кон'югація ІЛ-2 з ПЕГ, який має молекулярну масу менше 20 кДа, практично ні як не впливає на фармакодинаміку білка, але підвищення молекулярної маси ПЕГ до 60-70 кДа вже значно гальмує фільтрацію препарату "ПЕГ+ІЛ2" та збільшує термін його напівжиття і біодоступність. Найбільш стабільні до протеолізу є такі пегільовані пептиди, де реакція з ПЕГ перебігає за імідазольним азотом гістидину.

У табл. 2 наведені дані ПЕГ-модифікованих речовин пептидної природи, дозволених FDA як до практичного використання у медичній практиці, так і до клінічних випробувань.

Як видно з табл. 2, сучасні технології пегілювання біологіч-

но активних пептидних молекул привели до значного розширення сфери їх практичного використання. Поява ПЕГ-модифікованих пептидів дозволила сформувати ряд фармакодинамічних та фармакокінетичних ефектів, поява яких для конкретного пептиду була недосяжною метою. Яскравим прикладом можуть бути результати вже проведених клінічних випробувань з ПЕГ-еритроцитами [23], ПЕГ-інтерфероном альфа-26 [9, 10], ПЕГ-аденозиндеаміназою [11], ПЕГ-розчинним рецептором фактора некрозу пухлин альфа [7].

**Пегінтерферон альфа-26 (ПегІнТрон, компанія "Шерінг Плау", США)**

Противірусна терапія — ще одна область перспективного застосування пегільованих препаратів пептидної структури. Наприклад, препарат "ПегІнТрон" гальмує реплікацію вірусних ДНК та РНК, що обумовило його широке використання для лікування хронічних гепатитів В та С. Однак при традиційній терапії інтерфероном — альфа хронічного гепатиту С, де поки що препарат не має альтернативи — адже при використанні схем комбінованого лікування частота стійкої відповіді на терапію відмічається в меншому відсотку випадків, ніж хотілося б лікарю та пацієнту [4]. Частково така ситуація пов'язана не тільки з кінетикою самого вірусу, але і з фармакокінетикою інтерферону. Традиційний режим введення інтерферону складає 3 млн МЕ 3 рази на тиждень, при цьому слід відмітити, що максимальна концентрація препарату після його підшкірного введення досягається через 8-12 годин, період його напівжиття складає 6 годин [9]. Відповідно поряд з періодами стабільної концентрації препарату існують і періоди, коли його рівень у сироватці крові та біологічних тканинах може знижуватися практично до значень, які не детектуються. Для досягнення необхідного терапевтичного рівня інтерферону — альфа після його парентерального введення необхідна принципова зміна параметрів його фармакокіне-

Таблиця 2

**ПЕГ-модифіковані пептиди, дозволені до клінічного використання та проведення подальших клінічних випробувань (FDA USA, 2000-2002 рр.)**

| ПЕГ-похідне, посилення                                   | Клінічний статус                      | Використання                                     |
|--|---------------------------------------|--|
| L-Аспарагіназа [5]                                       | Дозволено до практичного використання | Гострий лімфобластний лейкоз                     |
| Аденозиндеаміназа [5,11]                                 | Дозволено до практичного використання | Імунодефіцитні стани                             |
| Супероксиддисмутаза [5]                                  | III фаза клінічних випробувань        | Недостатність перфузії трансплантованої нирки    |
| Інтерферон-альфа2б [9, 10]                               | Дозволено до практичного використання | Хронічний гепатит С та інші вірусні захворювання |
| Еритроцити [3, 5, 18, 23]                                | I/II фаза клінічних досліджень        | Хронічні гемотрансфузії                          |
| STNF-RI [5, 7]   | I/II фаза клінічних досліджень        | Ревматоїдний артрит, хвороба Крона               |
| Ліпосомальний доксорубіцин [8, 17, 20, 21]               | I/II фаза клінічних досліджень        | Хіміотерапія солідних пухлин                     |
| Уриказа [5, 22]  | I/II фаза клінічних досліджень        | Індукована гіперурикемія                         |
| Інтерлейкін-2 [5, 16]                                    | I/II фаза клінічних досліджень        | Гіпернефроїдний рак                              |
| Каталаза [5]   | Доклінічні випробування               | Хімічні та термічні опіки                        |
| Білірубіноксидаза [5]                                    | Доклінічні дослідження                | Хронічні білірубінові інтоксикації               |
| Стрептокіназа [5]  | Доклінічні дослідження                | Тромболітична терапія                            |
| Активатор плазміногена t-PA [5]                          | Доклінічні дослідження                | Тромболітична терапія                            |
| Гемоглобін [5,18]  | Доклінічні дослідження                | Перфузія при органій трансплантації              |
| Гранулоцитарний / мегакаріоцитарний фактор росту [5, 15] | Доклінічні дослідження                | Гіпоплазія кісткового мозку                      |

тики та фармакодинаміки [10]. Для цього був розроблений ПЕГ-інтерферон альфа-2б [9].

Цей препарат вже пройшов всі необхідні клінічні випробування та був зареєстрований у всіх провідних європейських країнах та США під комерційною назвою "ПегІнtron". Встановлено, що препарат "ПегІнtron" має значно кращий біологічний профіль, ніж нативний інтерферон; це відображається у значному підвищенні періоду напівжиття пегільованого аналога та зниженні його імуногенних властивостей [10]. Пристосування відносно невеликої молекули ПЕГ масою 12 кДа до інтерферону *in vivo* продемонструвало, що максимальна концентрація останнього досягаєть-

ся через 15-44 години і зберігається протягом 48-72 годин. Таким чином, період "ефективного" напівжиття препарату складає 40 годин. Гальмування кліренсу препарату (завдяки пристосуванню ПЕГу) з плазми забезпечує його циркуляцію у крові протягом тижня. Завдяки таким фармакокінетичним та фармакодинамічним параметрам препарату забезпечується його значно більша ефективність у порівнянні з нативним інтерфероном. Крім того молекулярна маса ПЕГ — 12 кДа забезпечує препарат не тільки печінковий кліренс, але й нирковий. Іще одна принципово важлива перевага препарату "ПегІнtron" перед нативним рекомбінантним інтерфероном — це можливість його

використання при цирозах печінки, так як ця категорія хворих позбавлена можливості проведення повноцінної протівірусної терапії. Особливість структури молекули завдяки її відносно невеликим розмірам та лінійності дозволяє використовувати препарат і у хворих з хронічним гепатитом С на морфологічній стадії цирозу, оскільки препарат для повноцінного виведення не потребує високозбереженої ниркової гемоперфузії [6, 9]. До того ж введення препарату один раз на тиждень не може вплинути і на якість життя хворого, який отримує протівірусну терапію. Проведені клінічні випробування препарату "ПегІнtron" показали його чіткі переваги перед інтерфероном альфа при лікуванні хронічного гепатиту С як засобу монотерапії і в комбінованих схемах. Таким чином, для вказаного препарату характерним є баланс між протівірусною активністю та довгим періодом напіввиведення, що дозволяє призначати його один раз на тиждень, а також ефективно виводити його метаболіти з організму [19].

**ПЕГ-аденозиндеаміназа**

Вперше цей природний ензим був використаний наприкінці 1980-х років для лікування дітей з різними варіантами імунодефіцитів, а також лікування пацієнтів, які перенесли трансплантацію кісткового мозку та інших органів та тканин, та опромінених донорів еритроцитів [5]. Аденозиндеаміназа при використанні на практиці дуже швидко метаболізується та вільно виводиться нирками. Доклінічні дослідження показали, що зв'язування, наприклад, коров'ячої аденозиндеамінази з низькомолекулярними ланцюгами ПЕГ до 10-16 кДа викликає значне підвищення часу напівжиття пептиду [11]. Клінічні результати з генно-інженерною аденозиндеаміназою в складі ПЕГ-кон'югату продемонстрували, що період напівжиття при збереженні всіх біологічних ефектів аденозиндеамінази складає від 48 до 72 годин при введенні препарату один раз на тиждень внутрішньо-

м'язово. Цей режим введення Пег-аденозиндеамінази дозволяє досягти втричі більшої її концентрації у сироватці крові у порівнянні зі здоровими дітьми. Використання Пег-аденозиндеамінази в шести незалежних контрольованих рандомізованих дослідженнях продемонструвало добрий профіль безпеки препарату; при цьому значно скоротилися випадки опортуністичних інфекцій, і швидше закінчувалися програми інтенсивної реабілітації; жодного випадку токсичних реакцій чи інших небажаних побічних явищ виявлено не було [6].

ПЕГ-модифікація пептидних препаратів внесла значні зміни до результатів лікування, дозволила намітити сьогодні великі перспективи при таких захворюваннях, як ферментні дефіцити, лейкемія, хронічні запальні захворювання, онкологія, хронічні вірусні інфекції, кардіоваскулярна патологія. Пегілювання лікарських препаратів пептидної структури має ряд значних переваг, які раніше були фактично недосяжними при використанні нативних аналогів: посилення біологічної активності, подовження періоду "ефективного" напівжиття, гальмування вивільнення, відсутність піків плазмової/тканинної концентрації, зниження токсичності та імуногенності. Однак було б недоречним вважати, що пегілювання дає тільки позитивні результати. До основних недоліків ПЕГ — кон'югатів, дозволених до практичного

використання, можна віднести: падіння специфічної активності алкільованого білка та надлишкове збільшення терміну елімінації пептиду [6]. Так чи інакше, але отримані результати вже проведених досліджень, а також експериментальні дані свідчать про чітку перевагу пегілюваних аналогів білків у порівнянні з нативними пептидами. Сам же напрямок створення та використання ПЕГ-модифікованих білків без перебільшення можна вважати новацією, кінцеві можливості якої ще належить оцінити спеціалістам різних напрямків медичної науки.

**Сукцинільовані та аконітильовані пептиди**

В теперішній час проходить другу фазу клінічних випробувань сукцинільований людський сироватковий альбумін [12]. Планується його використання як транспортного засобу для постачання лікарських препаратів до інфікованих вірусом клітин та як пролонгатор дії цих препаратів. Зокрема він проявив значні протівірусні властивості по відношенню до вірусу ВІЧ / СНІД [24]. Період його напівжиття збільшується до 2 діб у порівнянні з нативним альбуміном (5-7 годин), він повністю позбавлений алергенних та імуногенних властивостей [13]. Більша частина введеного в організм людини альбуміну виводиться через печінку та не впливає на нирки. Особливістю сукцинільованого альбуміну перед аконітильованим є його

стабільність до ферментативного гідролізу [14]. Аконітильований альбумін має схожі властивості, але він гідролізується у крові, а його метаболіти виводяться через нирки.

Таким чином, визначені значні переваги модифікованих пептидів перед нативними, але існує ряд невирішених питань, таких як: яким чином буде змінюватися активність білків при їхньому поступовому ацилюванні, як це буде впливати на їх алергенність та імуногенність, чи буде стабільним до ферментативного гідролізу такий білок?

При ацилюванні імуноглобулінів янтарним ангідридом було встановлено, що їх специфічність, активність та здатність до активації комплементу збільшуються на порядок [1]. Але необхідно провести дослідження фармакодинаміки та фармакокінетики сукциніл-імуноглобулінів та вивчити їх імуногенні та алергенні властивості.

Таким чином, сукцинілювання білків є одним з методів, який дозволяє не тільки змінювати фармакодинаміку та фармакокінетику існуючих продуктів біотехнології, а й збільшувати активність самої молекули завдяки її ацидній гідрофілізації та збільшенню стабільності до ферментативного протеолізу.

Відповідно хімічна модифікація пептидних препаратів є одним з найбільш перспективних напрямків сучасної фармацевтичної науки та біотехнології.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мартинов А.В., Черних В.П. // *Вісник фармації*. — 2002. — №3 (31). — С. 13-16.
2. Abraham R., Singh N., Mukhopadhyay A. et al. // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1-8.
3. Bennet C.L. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 847-849.
4. Boyer N., Marcellin P. // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 98-112.
5. Bruce A. // *From Research to Practice.* — 2001. — Vol. 3, №1. — P. 3-9.
6. Delgado C., Francis C.E., Fisher D. // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* — 1992. — Vol. 9, №3-4. — P. 249-304.
7. Edwards C.K. // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58, №1. — P. 173-181.
8. Gabizon A., Martin F. // *Drugs.* — 1997. — Vol. 54, №4. — P. 15-21.
9. Glue P., Fang J., Sabo R. et al. // *Hepatology.* — 1999. — Vol. 30. — P. 189-191.
10. Glue P., Rouizer-Panis R., Raffanel C. et al. // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, №3. — P. 674-653.

11. Hershfield M.S., Buckley R.H., Greenberg M.L. et al. //N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 589-596.
12. Jansen R.W., Molema G., Pauwels R. et al. //Mol. Pharmacol. — 1991. — Vol. 39. — P. 818-823.
13. Jansen R.W., Olinga P., Harms G. et al. //Pharm. Res. — 1993. — Vol. 10. — P. 1611-1614.
14. Jansen R.W., Schols D., Pauwels R. et al. //Mot. Pharmacol. — 1993. — Vol. 44. — P. 1003-1007.
15. Jensen-Pippo K.E., Withcomb K.L., DePrince R.B. et al. //Pharm. Res. — 1996. — Vol. 13. — P. 2-7.
16. Knauf M.J., Bell D. P., Hirtzer P. et al. //J. Biol. Chem. — 1988. — Vol. 263. — P. 15064-15070.
17. Loadman P.V., Bibby M.C., Double J.A. et al. //Clin. Cancer Res. — 1999. — Vol. 5. — P. 3682-3688.
18. MacDougall I.C., Gray S.J., Elston O. et al. //J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10. — P. 2392-2395.
19. Muggia F. //From Research to Practice. — 2001. — Vol. 3, №1. — P. 1-3.
20. Northfeld D.W., Dezube B.J., Thommes J.A. et al. //J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2445-2451.
21. Reddy R. //Ann. Pharmacol. — 2000. — Vol. 34. — P. 915-923.
22. Roberts M.J., Harris M. //J. Pharmaceut. Sci. — 1998. — Vol. 87, №11. — P. 1440-1445.
23. Scott M.D., Bradley A.J., Murad K.L. //Transfus. Med. Rev. — 2000. — Vol. 14, №1. — P. 53-63.
24. Swart P.J., Beljaars E., Smit C. et al. //J. of Drug. Targeting. — 1996. — Vol. 4. — P. 109-116.
25. Wang Y. S., Youngster S., Bausch J. et al. //Biochemistry. — 2000. — Vol. 39. — P. 10634-10640.
26. Zeuzem S., Feinman S.V., Rasenack J. et al. //N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, №23. — P. 1666-1672.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 14. Тел. (057) 712-71-51.  
Інститут мікробіології та імунології  
ім. І.І.Мечникова АМН України

Надійшла до редакції 09.10.2002 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про побічну дію препарату “Ацц-лонг” (шипучі табл. по 600 мг) виробництва фірми “Гексал АГ” (Німеччина)

У хворій 76 років на хронічний обструктивний гнійний бронхіт призначення в комплексній фармако-терапії (одночасно пацієнтка отримувала лазолван, ровамідин, герапин) ацц-лонг (перорально по 600 мг 1 раз на добу) через 6 днів після першого прийому призвело до затруднення дихання та сухого кашлю. Корекцію дози не проводили. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Вінницького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

---

Просимо про виникнення будь-якої побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5. Тел. (044) 249-70-01. Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска АМН України, відділ клінічної фармакології — відділ фармакологічного нагляду ДФЦ МОЗ України.