

Ацетилцистеїн: перспективи застосування при COVID-19

Кількість пацієнтів із COVID-19 експоненційно збільшується в усьому світі внаслідок високої трансмісивності вірусу SARS-CoV-2. Перші надії на зниження смертності при COVID-19 шляхом застосування деяких «переорієнтованих» препаратів (ремдесивіру, гідроксихлорохіну, лопінавіру/ритонавіру, інтерферону) завершилися поразкою (WHO Solidarity Trial Consortium, 2020). Тому увагу спеціалістів привертають плейотропні препарати, що мають відомий позитивний ефект при лікуванні пневмонії, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), респіраторного дистрес-синдрому, інших запальних процесів у дихальних шляхах мікробного, токсичного та імунологічного генезу.

4 переваги «переорієнтованих» ліків

Пошук серед відомих препаратів тих, застосування яких, імовірно, може забезпечувати хороший результат при COVID-19, має перевагу в аспекті збереження часу порівняно з розробленням нових препаратів. Останніх зараз налічується близько 400, в тому числі >30 біологічних (Cadejani F.A., 2020). Відомо мінімум чотири основні переваги добре вивчених препаратів: 1) відомий профіль безпеки, що забезпечує вибіркове призначення і цілеспрямований моніторинг побічних реакцій; 2) можливість прогнозувати клінічні ефекти; 3) клініцистам добре відомі дозування; 4) препарати давно перебувають на ринку, мають порівняно невисоку ціну. Одним із таких потенційно перспективних лікарських засобів є ацетилцистеїн.

Деякі аспекти клінічного перебігу COVID-19

SARS-CoV-2 — одноланцюговий РНК-вірус сферичної форми (діаметр — 60–200 нм), зазвичай має чотири різновиди глікопротеїнів шпилів — типу S, E, M і N (Ferreira A.O. et al., 2020). На сьогодні відомо три рецептори екзопептидази коронавірусів у клітинах людини: АПФ 2-го типу, амінопептидаза N та дипептидилпептидаза-4 (DPP4). Експресія DPP4 обернено пропорційна параметрам функції легень, що може частково пояснити той факт, що жителі екологічно забруднених районів і пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) більш сприйнятливі до COVID-19.

Реплікація вірусу всередині клітини людини здійснюється РНК-залежною РНК-полімеразою, а щойно сформовані віріони вивільнюються із клітини-господаря шляхом екзоцитозу. Клітини респіраторного епітелію, розміщені в дихальних шляхах (носова порожнина, гортань, бронхи, бронхіоли і альвеоли), є кращими клітинами-господарями вірусу SARS-CoV-2 (Rockx V. et al., 2020). Втім, рецептор АПФ 2-го типу також виявлений у різних позалегеневих тканинах, включаючи серце, нирки і кишківник, що може пояснити ураження цих органів при COVID-19 (Zhang H. et al., 2020a). У дітей і людей молодого віку зазвичай легший перебіг, що, можливо, пов'язане з нижчою експресією рецептора АПФ 2-го типу (Yuki K. et al., 2020). Крім того, стать і гормональна забезпеченість також можуть впливати на експресію АПФ 2-го типу: його рівні вищі у чоловіків ніж у жінок, що може частково пояснювати вищий ступінь тяжкості та смертність серед пацієнтів-чоловіків (Patel S.K. et al., 2020; Yuki K. et al., 2020).

З урахуванням характерного наростання тяжкості стану, відмінних клінічних проявів і ефекту від лікування розрізняють три основні фази клінічного перебігу COVID-19 (Siddiqi H.K., Mehra M.R., 2020) (рис. 1).

Одужання може настати як на 1-й, так і на 2-й стадії, але за несприятливого розвитку подій запальний процес різко наростає і набуває системного характеру (рис. 2). На цій стадії підвищується рівень запальних біомаркерів (наприклад ІЛ-2, -6, -7, фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, феритину і D-димера). Зменшується кількість хелперних, супресорних, регуляторних, CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів. Фактично зниження функціонального різноманіття Т-клітин у периферичній крові

може передбачити тяжке прогресування у пацієнтів із COVID-19 (Diao B. et al., 2020). Імовірно, цитокиновий шторм при інфекції SARS-CoV-2 є результатом пригніченої імунної відповіді, посиленого запалення і надмірного окисного стресу (Tufan A. et al., 2020).

Плейотропні ефекти ацетилцистеїну: муколітик, пневмопротектор, антиоксидант

Перш за все, ацетилцистеїн — це муколітик прямої дії, здатний розріджувати густе та гнійне мокротиння (рис. 3). В експериментах *in vitro* продемонстровано, що тіольні (сульфгідрильні) групи ацетилцистеїну, гідролізуючи дисульфідні зв'язки, знижують в'язкість і еластичність гелевої фази слизу та розріджують його без суттєвого збільшення обсягу.

Здатність запобігати апоптозу покладена в основу пневмопротекторних властивостей ацетилцистеїну. Продемонстровано його спроможність уповільнювати деструкцію легеневої тканини та розвиток емфіземи легень за рахунок зниження активності еластази та мієлопероксидази, впливу на продукцію лактоферину, забезпечення захисту антипротеазних ферментів (зокрема α_1 -антитрипсину) від вільнорадикального окиснення, зниження хемоатрактантної активності нейтрофілів (Eklund A. et al., 1988).

Ацетилцистеїн — попередник глутатіону, що діє як потужний антиоксидант, нейтралізатор вільних радикалів в організмі та мукоактивний агент (рис. 3) (Aldini G. et al., 2018). Наявний великий досвід застосування препарату при широкому спектрі патологій верхніх і нижніх дихальних шляхів (Pei Y. et al., 2018). Його використовують у лікуванні пацієнтів із респіраторним

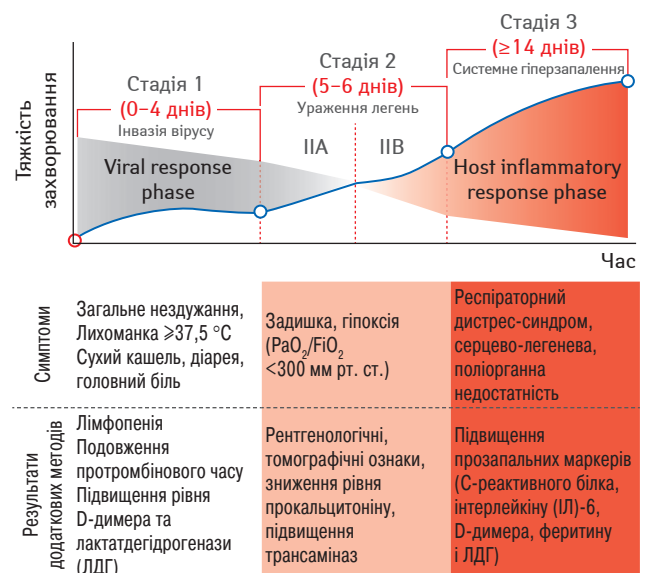


Рис. 1. Клініко-патогенетичні стадії COVID-19 (Siddiqi H.K., Mehra M.R., 2020)

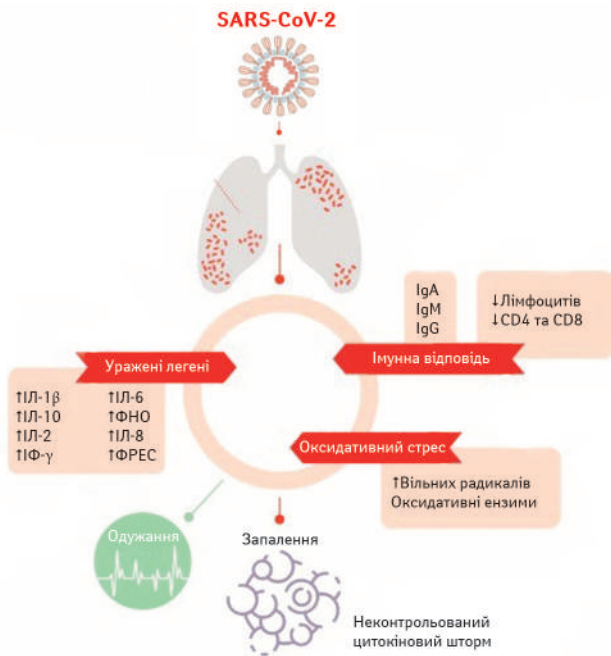


Рис. 2. Патофізіологічні механізми ураження легень при інфекції SARS-CoV-2 (Ferreira A.O. 2020; Zhang R. et al., 2020b).
 ІФ – інтерферон; ФРЕС – фактор росту ендотелію судин

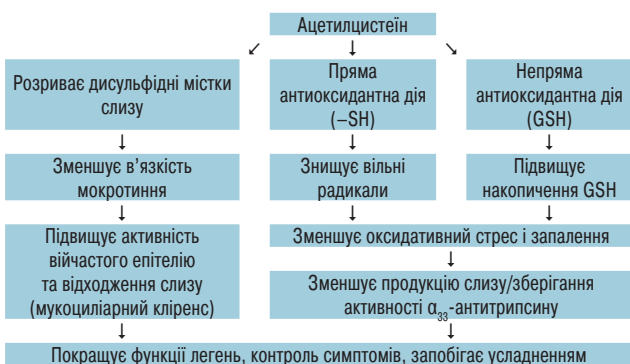


Рис. 3. Мукоактивні й антиоксидантні властивості ацетилцистеїну (Yan X. et al., 2017)

дистрес-синдромом з метою зменшення або запобігання ураженню легень, а також (у дуже високих дозах) — у разі гострого отруєння парацетамолом (Zhang Y. et al., 2017). Також відзначено хорошу переносимість тривалої терапії препаратом у високих дозах.

Завдяки хорошій переносимості та плейотропним ефектам ацетилцистеїну може бути застосований як лікувально-профілактичний засіб при різних захворюваннях, що включають виснаження системи глутатіону і окисний стрес. Припускають, що ацетилцистеїн може знизити ризик тяжкого перебігу COVID-19, подібно до грипу та інших гострих респіраторних захворювань. Більше того, можна очікувати, що високі дози ацетилцистеїну відіграватимуть ад'ювантну роль у лікуванні у разі тяжких випадків COVID-19, запобігаючи небажаним явищам з боку легень і серцево-судинної системи (De Flora S. et al., 2020).

Запобігання проникненню вірусів

Рецептор зв'язувальний домен білків шипів вірусу SARS-CoV-2 має кілька залишків цистеїну. Молекулярно-динамічне моделювання показало, що афінність зв'язування була значно порушена, коли всі дисульфідні зв'язки рецепторів АПФ 2-го типу і шипів SARS-CoV-2 були відновлені до тіолових груп. Продемонстрована клінічна здатність ацетилцистеїну блокувати рецептори АПФ 2-го типу (Voesgaard S. et al., 1993) може забезпечити захист від проникнення вірусу в клітину, а також шкідливого впливу ангіотензину II при інфекції SARS-CoV-2. Так, *in vitro* показано, що ацетилцистеїн дозозалежним чином зменшує зв'язування ангіо-

тензину II з рецептором ангіотензину II 1-го типу (Ullian M.E. et al., 2005). У контексті COVID-19 ацетилцистеїн може блокувати надмірне вироблення ангіотензину, зменшуючи тяжкість ураження легень (Tang N. et al., 2020).

Ацетилцистеїн допомагає запобігати і контролювати вірусні інфекції шляхом посилення функцій тол-подібних рецепторів (toll-like receptors 7) і мітохондріального антивірусного сигнального білка (mitochondrial antiviral-signaling protein — MAVS) у процесі стимулювання продукції інтерферону 1-го типу (McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., 2020). Інтерферони, у свою чергу, також можуть пригнічувати реплікацію вірусу SARS.

Ослаблення окисного стресу

Окисний стрес і запалення строго взаємопов'язані. Вплив на клітини гідроксильного радикала ($\cdot\text{OH}$) або супероксид-радикального аніона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) викликає дозозалежне вивільнення прозапальних цитокінів, і цей процес посилюється за рахунок виснаження ресурсу відновленого глутатіону (De Flora S. et al., 2020). Зазначимо, що останній не лише впливає на певні фактори, які беруть участь в імунологічних процесах, але також змінює складні імунні реакції, такі як лихоманка, і є дані, що припускають, що індукція лихоманки пов'язана з окисним стресом (Cugno M. et al., 2020). Будучи джерелом глутатіону, ацетилцистеїн знайшов застосування для ослаблення токсичності різних агентів, що викликають утворення вільних радикалів, а також для терапії і/або профілактики різних захворювань, пов'язаних із виснаженням глутатіону і змінами окисно-відновного статусу, таких як серцево-захворювання, цукровий діабет, ВІЛ-інфекція, нейродегенеративні захворювання, нервово-психічні розлади і ряд інших станів (Liu M. et al., 1998; Arranz L. et al., 2008; De Flora S. et al., 2017).

Деякі основні механізми, відповідальні за антиоксидантні/протизапальні властивості ацетилцистеїну, представлені на рис. 4. Перш за все, давно встановлено, що ацетилцистеїн є потужним поглиначем вільних радикалів (Aguoia O.I. et al., 1989). Інгібування ацетилцистеїном судинних N-оксидаз має відношення до профілактики артеріальної гіпертензії та патологічних станів, пов'язаних із неконтрольованим зростанням і запаленням, таких як атеросклероз (Griendling K.K. et al., 2000). Ацетилцистеїн підсилює судинорозширювальну і антиагрегаційну дію оксиду азоту, що дуже корисно в контексті гострої серцевої недостатності, гострої ішемії та інфаркту міокарда (Loscalzo J. et al., 2001).

Перешкодження інактивації α_1 -антитрипсину і здатність знижувати рівні ІЛ-8 і С-реактивного білка ведуть до поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, зокрема за наявності бронхоектазів, за даними рандомізованого контрольованого дослідження (Zuin R. et al., 2005; Qi Q. et al., 2019).

Ацетилцистеїн також знижує внутрішньоклітинну концентрацію перекусу водню і відновлює внутрішньоклітинний загальний вміст тіолів шляхом пригнічення транслокації NF κ B в ядро клітини і фосфорилування кінази MAP3K14 (Hui D.S.C., Lee N., 2013). При гриппозній інфекції ацетилцистеїн пригнічує індукцію прозапальних цитокінів шляхом активації NF κ B, викликаній ендосомним тол-подібним рецептором (Lai K.Y. et al., 2015).

Зменшення вираженості запалення

Ацетилцистеїн володіє протизапальною активністю, про що свідчить перешкодження вивільненню ІЛ-6 і вірус-опосередкованої цитотоксичності (рис. 5) (Calzetta L. et al., 2018). У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, що триває, вивчають раннє введення ацетилцистеїну з подальшим пероральним прийомом раміприлу протягом 12 тиж з метою оцінки впливу цієї стратегії на функцію серця, якість життя і маркери запалення у пацієнтів із рідкісним спадковим захворюванням (Ong G.J. et al., 2020).

В експериментальних тестових моделях ацетилцистеїн продемонстрував здатність модулювати велику кількість пов'язаних з курінням і онкопатологією кінцевих точок завдяки безлічі взаємопов'язаних механізмів і властивостей (De Flora S. et al., 2001; Balansky R. et al., 2010). Крім того, в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази показано, що ацетилцистеїн знижує концентрацію біомаркерів

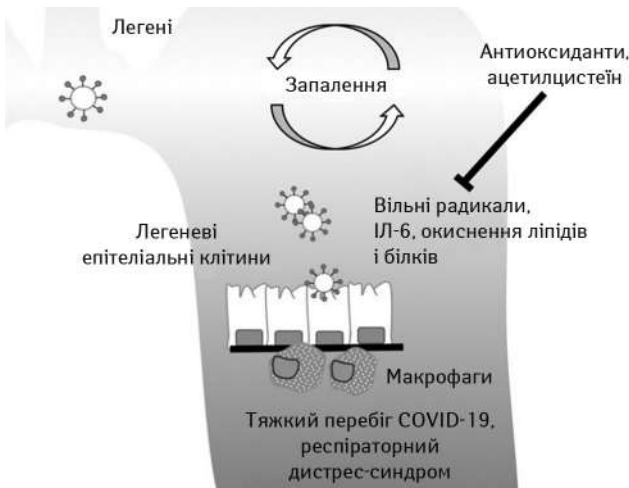


Рис. 4. Антиоксидантні властивості ацетилцистеїну (Nasi A., et al., 2020)

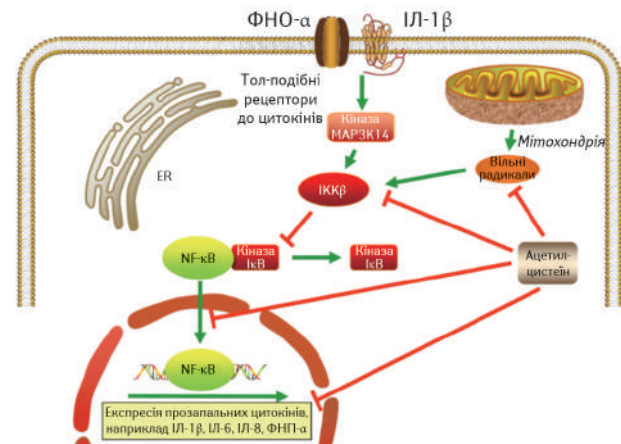


Рис. 5. Протизапальні властивості ацетилцистеїну (кіназа MAP3K14 – мітоген-активована протеїнових потрійна кіназа-14); ІККβ – інгібітор бета-субодиниці кінази ядерного фактора; NF-κB – універсальний транскрипційний фактор) (Pei Y. et al., 2018)

запалення у завязятих курців, які отримували препарат у пероральній формі (600 мг) 2 рази на добу протягом 6 міс (van Schooten F.J. et al., 2002).

Ацетилцистеїн при грипі та гострих респіраторних захворюваннях

За даними досліджень, ацетилцистеїн знижує частоту і зменшує тяжкість грипу та грипозподібних захворювань. Він протестований у подвійному сліпому дослідженні за участю 20 італійських центрів, в якому взяли участь 262 суб'єкти обох статей, відібраних випадковим шляхом для перорального прийому плацебо або ацетилцистеїну (600 мг) 2 рази на добу протягом 6 міс. Як місцеві, так і системні симптоми гострих респіраторних захворювань, були статистично значущо мірою менш вираженими і рідкісними у пацієнтів, які застосовували препарат. Більше того, тільки у 25% інфікованих вірусом грипу А/Н1N1 суб'єктів, які отримували лікування, розвинулася симптоматична форма порівняно із 79% у групі плацебо (De Flora S. et al., 1997).

Інфекція РНК-вірусами викликає окисний стрес у клітинах-господарях, і все більше даних свідчать про те, що реплікація вірусу регулюється окисно-відновним станом організму із залученням глутатіону (Nencioni L. et al., 2003). Експериментальне дослідження показало, що ацетилцистеїн зменшує реплікацію вірусу грипу у клітинах ниркового і дихального епітелію, знижує титр вірусу як у легенях, так і в трахеї (Cai J. et al., 2003). Також продемонстровано, що ацетилцистеїн інгібує реплікацію вірусу й експресію прозапальних молекул у клітинах альвеолярного епітелію людини, інфікованих високопатогенним вірусом грипу Н5N1 (Geiler J. et al., 2005). Результати досліджень *in vivo* дозволяють припустити, що ацетилцистеїн сприяє противірусній дії

рибавіріну та озельтамівіру (Ho W.Z. et al., 1992; Ghezzi P., Ungheri D., 2004).

Лікування у разі патології легень

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване проспективне клінічне дослідження, проведене у 5 відділеннях інтенсивної терапії в США і Канаді, показало, що внутрішньовенне введення ацетилцистеїну (70 мг/кг маси тіла) кожні 8 год протягом 10 днів ефективно поповнювало запаси глутатіону в організмі зі зменшенням тривалості гострого ураження легень і поліпшенням функції серця (Bernard G.R. et al., 1997). В іншому дослідженні пацієнти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, які отримували ацетилцистеїн (150 мг/кг у 1-й день, потім — 50 мг/кг протягом 3 днів), мали кращий клінічний результат порівняно із пацієнтами групи плацебо (Soltan-Sharif M.S. et al., 2007).

Ацетилцистеїн застосовують також для профілактики ШВЛ-пневмонії (Sharafkhan M. et al., 2018). У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 60 пацієнтів, які отримували щодня через назогастральний зонд 1200 мг ацетилцистеїну, з меншою ймовірністю розвинулася пневмонія, тривалість перебування у лікарні та відділенні інтенсивної терапії була коротшою. Крім того, частота повного одужання була вищою у групі ацетилцистеїну.

Вивчено також здатність ацетилцистеїну долати антибактеріальну резистентність грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, руйнуючи біоплівки, що перешкоджають впливу антибіотика на популяцію мікробів (Domenech M., García E., 2017). Формування стійкості за рахунок біоплівок ймовірно у разі багатьох хронічних захворювань дихальних шляхів, а також у результаті інвазивних медичних процедур (установка катетерів, ендотрахеальних трубок, зондів тощо) (Lebeaux D. et al., 2014).

Висновки

Застосування ацетилцистеїну як ад'ювантної терапії у пацієнтів із легкими або тяжкими симптомами COVID-19 варто вважати економічно ефективною клінічною стратегією (Poe F.L., Corn J., 2020; Rangel-Méndez J.-A., Moo-Puc R.-E., 2020). Її доцільність підтримана хорошими результатами застосування ацетилцистеїну у лікуванні пацієнтів із ХОЗЛ, грипом і ШВЛ-асоційованою пневмонією. Зараз проводиться декілька клінічних випробувань, які оцінюють потенційне застосування ацетилцистеїну при COVID-19. Наприклад, клінічне випробування «The COVID-19 HOPE Clinical Trial» за участю пацієнтів, які перебувають на ШВЛ (Quay S., 2020). Інше дослідження — «A Study of N-acetylcysteine in Patients With COVID-19 Infection» — спрямоване на кількісну оцінку сприятливих результатів лікування (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2020).

Попередній досвід клінічного застосування і результати досліджень дозволяють припустити, що і у разі легкого перебігу захворювання застосування ацетилцистеїну може сприятливо позначитися на стані здоров'я пацієнтів. Особи похилого віку, курці, пацієнти із ХОЗЛ, цукровим діабетом, іншими хронічними захворюваннями та інтоксикацією, що супроводжуються запаленням і порушенням окисно-відновного балансу, можуть приймати препарат при перших ознаках респіраторного захворювання або для профілактики.

Пероральне застосування ацетилцистеїну (600 мг/добу) може також діяти як профілактичний захід, особливо у тих, хто неодноразово піддавався впливу можливих носіїв SARS-CoV-2 (наприклад медичні працівники).

Список використаної літератури — www.umj.com.ua

Дар'я Полякова

Довідка

На фармацевтичному ринку України ацетилцистеїн представлений декількома препаратами. Призначаючи ацетилцистеїн, лікарю варто звернути увагу на ЕВКАБАЛ® САШЕ 200 мг і 600 мг від німецької компанії «esparma GmbH». Серед інших муколітиків ЕВКАБАЛ® САШЕ відрізняє висока якість сировини і дуже конкурентна ціна.

ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТА НАДІЙНИЙ СОЮЗНИК ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ

ЕВКАБАЛ®

Ацетил
АЦистеїн

САШЕ

ЗАПОБІГТИ РОЗВИТКУ ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ



- САШЕ 600мг
з 14 років та дорослим
- САШЕ 200мг
з 6 років та дорослим



ПОТУЖНИЙ МУКОЛІТИК З ВИРАЖЕНИМИ АНТИОКСИДАНТНИМИ ТА ПНЕВМОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Інструкція для медичного застосування препарату ЕВКАБАЛ® САШЕ. Склад: діюча речовина: 1 саше містить ацетилцистеїну 200 або 600 мг. Лікарська форма. Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Муколітичні засоби. Код АТХ R05C B01. **Показання.** Лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращення його відходження та відхаркування. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до ацетилцистеїну або будь-якої з допоміжних речовин. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровохаркання, легенева кровотеча. Дитячий вік до 6 років (для ЕВКАБАЛ® 200 саше), до 14 років (для ЕВКАБАЛ® 600 саше). **Спосіб застосування та дози.** Приймати після їди розчинивши у ½ склянки води, соку або холодного чаю. Термін лікування хронічних захворювань визначає лікар залежно від характеру та перебігу захворювання. При гострих неускладнених захворюваннях застосовують 5–7 днів. Якщо не призначено інакше, дітям від 6 до 14 років — 400 мг ацетилцистеїну на добу, дорослим та підліткам віком від 14 років — 400–600 мг ацетилцистеїну на добу. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Ліндофарм ГмбХ. Нойштрассе 82, 40721 Гільден, Німеччина. **Заявник.** Еспарма ГмбХ. Білефельдер Штрассе 1, 39171 Зюльцеталь, Німеччина. За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Евкабал 200 саше Р.П. UA/16272/01/01 та Евкабал 600 саше Р.П. UA/16272/01/02, Наказ МОЗ № 1049 від 04.09.2017 р.

esparma®

www.esparma.com.ua