



# Застосування N-ацетилцистеїну при COVID-19: що відомо на кінець 2021 року?

**Коронавірусна хвороба (COVID-19) спричинила справжню кризу системи охорони здоров'я в усьому світі. Оскільки препаратів, прицільно спрямованих на лікування COVID-19, дотепер не існує, основною стратегією фармакотерапії цієї хвороби наразі є переосмислення та перепозиціонування наявних медикаментів з іншими показаннями, які можуть бути потенційно здатними пришвидшувати одужання пацієнтів або запобігати прогресуванню хвороби до важкого гострого респіраторного дистрес-синдрому (Wong K.K. et al., 2021).**

N-ацетилцистеїн являє собою відомий муколітичний препарат з антиоксидантною та протизапальною дією (Landini G. et al., 2016). Цей засіб застосовується в клінічній практиці впродовж декількох декад для лікування низьки респіраторних патологічних станів, зокрема бронхіту і гострого респіраторного дистрес-синдрому. Муколітична дія N-ацетилцистеїну опосередкована наявністю вільної сульфгідрильної групи, яка сприяє руйнуванню дисульфідних зв'язків перехресно зв'язаних глікопротеїнів матриксу слизу, знижуючи в'язкість останнього (Aldini G. et al., 2018). Своєю чергою, антиоксидантна ефективність N-ацетилцистеїну вважається наслідком його здатності реагувати з вільними радикалами (-OH, -CO<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>), відновлювати uszkodжені структури клітин і бути посередником у реакції біосинтезу глутатіону (Samuni Y. et al., 2013). За рахунок останньої властивості N-ацетилцистеїн здатен підсилити ефективність антимікробної терапії інфекцій дихальних шляхів, покращуючи наслідки лікування (Blasi F. et al., 2016).

Продовжує зростати також база даних щодо власної антимікробної дії N-ацетилцистеїну та його здатності руйнувати біоплівки. Описано схожий вплив щодо таких бактерій, як *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Haemophilus* і *Klebsiella* (Landini G. et al., 2016; Rodríguez-Beltrán J. et al., 2015; Goswami M., Jawali N., 2010; Domenech M., García E., 2017).

Ще в 1997 р. S. De Flora та співавт. продемонстрували, що пероральне застосування N-ацетилцистеїну в дозі 600 мг 2 р/добу достовірно покращувало клітинний імунітет в осіб похилого віку, «переключаючи» його від анергії (відсутності реакції) на сторонні речовини, бактерії та віруси до нормоергії.

Нещодавно було також запропоновано застосовувати N-ацетилцистеїн як допоміжний препарат у стандартній схемі медичної допомоги при COVID-19, оскільки цьому медикаменту притаманні необхідні в цьому випадку ефекти (муколітичний, антиоксидантний, імуномодулювальний та протизапальний), а також сприятливе співвідношення користь/ризик (Jorge-Aarón R.-M., Rosa-Ester M.-P., 2020; Poe F.L., Corn J., 2020; Der Kinderen D.J., Korten J.W., 2020).

K.K. Wong і співавт. (2021) виокремлюють 6 основних потенційних механізмів дії N-ацетилцистеїну при COVID-19 (рис. 1):

1. За даними попередніх випробувань, на потрапляння вірусних глікопротеїнів до клітини впливає тіоло-дисульфідний баланс на поверхні вірусу та на поверхні клітини організму-господаря. Руйнування дисульфідних зв'язків під дією N-ацетилцистеїну змінює структуру білків, які взаємодіють між собою, порушуючи в такий спосіб афінність рецепторів та інфекційність вірусу.

2. За рахунок того ж руйнування дисульфідних зв'язків N-ацетилцистеїн порушує третинну структуру рецептора ангіотензину II, запобігаючи

зв'язуванню ангіотензину із цими рецепторами. Цей ефект має протекторну дію щодо запалення та фіброзу легень.

3. Сульфгідрильна група N-ацетилцистеїну пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), знижуючи вироблення ангіотензину II. Наслідком цього в легенях людини є обмеження надходження вірусу до клітин, оскільки воно розпочинається із прикріплення спайк-білка до АПФ на поверхні альвеоцитів.

4. Зазначена антиоксидантна дія N-ацетилцистеїну протидіє окисному стресу, запобігає глікозилуванню

білків, реалізуючи профілактичну дію щодо респіраторного дистрес-синдрому, легеневої недостатності. На тлі антиоксидантного впливу N-ацетилцистеїну підсилюється активність низьки сигнальних молекул (білок тол-подібного рецептора 7, мітохондріальний протівірусний сигнальний білок) і зростає вироблення інтерферону 1 типу, основною функцією якого є збільшення експресії генів, що відповідають за протівірусну активність клітин організму-господаря.

5. N-ацетилцистеїн індукує синтез глутатіону, а також сульфіду водню, послаблюючи індуковане кінцевим продуктом глікування (метилглюксалем) глікування білків і додаткове глікозилування. Ці ефекти зумовлюють зниження інфекційності вірусу SARS-CoV-2 та зменшення вираженості асоційованих із ним патологічних станів.

6. N-ацетилцистеїн пригнічує активацію ядерного фактора κВ, блокуючи експресію прозапальних цитокінів і хемокінів, рівні яких корелюють з тяжкістю перебігу та показниками смертності при низькій вірусній інфекції дихальних шляхів.

Численні дослідження *in vitro* довели, що N-ацетилцистеїн є перспективною молекулою для лікування вірусних хвороб дихальної системи. Так, у клітинах, інфікованих вірусом грипу H5N1, N-ацетилцистеїн протидіяв цитопатичному впливу вірусу й апоптозу клітин, знижував вміст прозапального інтерлейкіну-6 (Geiler J. et al., 2010). В іншому дослідженні було продемонстровано здатність N-ацетилцистеїну підвищувати вміст вірус-специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів і концентрацію інтерферону-γ (Boon A.C. et al., 2002). В клітинній лінії Vero, інфікованій свинячим штамом грипу H1N1, N-ацетилцистеїн пригнічував реплікацію вірусу (Garigliani M.M.O., Desmecht D.J., 2011), а в культурі клітин бронхіального епітелію, інфікованих респіраторно-синцитіальним вірусом, окрім того, відновлював кількість рухомих війчастих клітин (Mata M. et al., 2012).

Сприятливі результати було отримано і в дослідженнях *in vivo*, в яких N-ацетилцистеїн продемонстрував здатність підвищувати виживаність при інтраназальному введенні легальної дози вірусу грипу А, підсилювати дію рибавіріну (Ghezzi P., Ungheri D., 2004; Ungheri D. et al., 2000), зменшувати вираженість набряку легень та запальної відповіді, а також знижувати активність прозапальних цитокінів у промивних водах, одержаних за допомогою бронхоальвеолярного лаважу (Zhang R.H. et al., 2014).

Що стосується клінічних випробувань N-ацетилцистеїну при респіраторних захворюваннях, то рандомізоване контрольоване дослідження довело, що тривалий прийом цього препарату супроводжується достовірним зменшенням частоти виникнення грипу

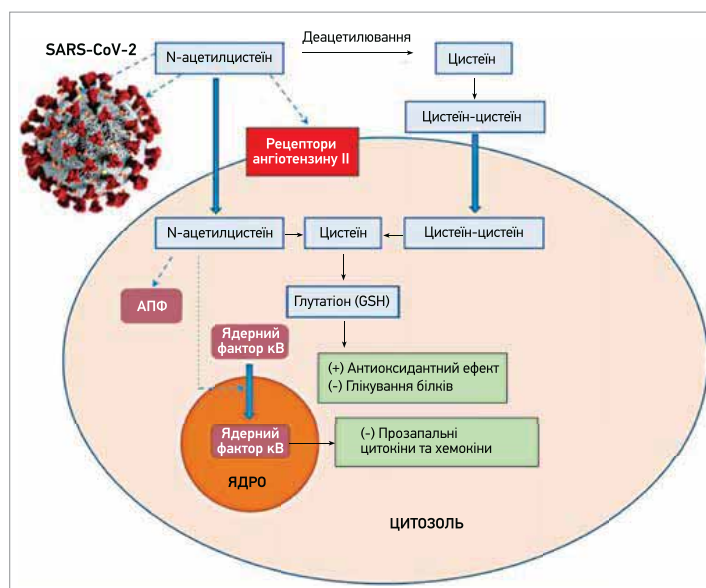


Рис. 1. Схема потенційних ефектів N-ацетилцистеїну при COVID-19

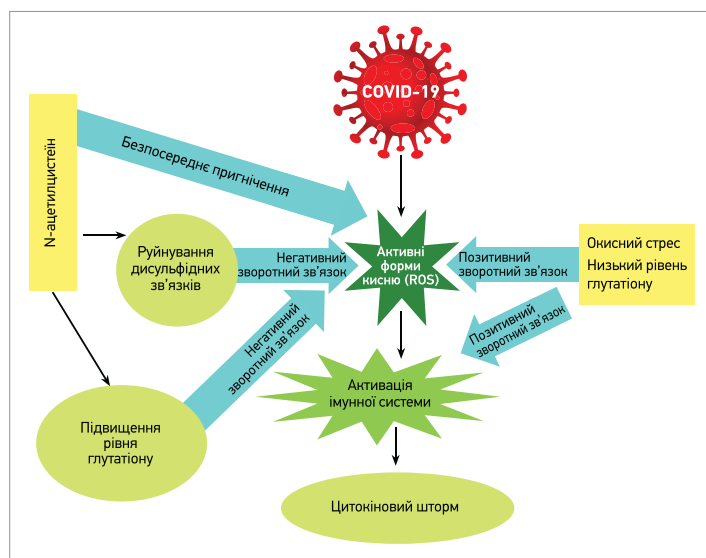


Рис. 2. Потенційні механізми впливу N-ацетилцистеїну на цитокіновий шторм

та грипоподібних інфекцій порівняно із плацебо (25 проти 79%) (De Flora S. et al., 1997). Продемонстровано також підвищення загальної антиоксидантної здатності на тлі N-ацетилцистеїну в пацієнтів із позагоспітальною пневмонією (Zhang Q. et al., 2018). Лікування пероральним N-ацетилцистеїном у дозі 600 мг 2 р/добу супроводжувалося меншою частотою виникнення пневмоній порівняно із плацебо (26,6 проти 46,6%), асоційованих зі штучною вентиляцією легень, меншою тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарного лікування загалом, більшою часткою повного одужання (Sharafkhan M. et al., 2018).

Схожі результати було отримано і в ретроспективному двоцентровому когортному дослідженні, під час якого порівнювалися результати лікування пацієнтів за допомогою стандартної схеми та стандартної схеми в поєднанні з пероральним прийомом N-ацетилцистеїну в дозі 600 мг 2 р/добу протягом 14 днів. Додавання до схеми терапії N-ацетилцистеїну супроводжувалося достовірно нижчою частотою прогресування до тяжкої дихальної недостатності та меншими показниками 14-, 28-денної смертності. Додаткові сприятливі ефекти: зниження кількості лейкоцитів, С-реактивного білка, D-димерів, лактатдегідрогенази. Аналіз за допомогою методу багатоваріантної логістичної регресії виявив, що нетяжкий перебіг хвороби та застосування N-ацетилцистеїну були незалежними факторами 28-денної виживаності (Assimakopoulos S.F. et al., 2021).

Наявні на сьогодні дослідження N-ацетилцистеїну при COVID-19 переважно є невеликими. Додавання N-ацетилцистеїну, аторвастатину та івермектину до стандартної терапії COVID-19 здатне зменшити смертність, не збільшуючи водночас кількості побічних ефектів (Bhattacharya R. et al., 2020). Однак з огляду на вищезазначені ефекти N-ацетилцистеїну Z. Shi та С.А. Puyo (2020) пропонують використовувати цей препарат як профілактичний імуномодулятор під час пандемії. Аналогічну думку мають R.-M. Jorge-Aaron, M.-P. Rosa-Ester (2021), які рекомендують профілактичний пероральний прийом N-ацетилцистеїну лікарям, котрі часто контактують з носіями SARS-CoV-2. N-ацетилцистеїн здатен запобігати розвитку цитокінового шторму – однієї з основних небезпек для пацієнтів з COVID-19 (рис. 2) (Mohanty R.R. et al., 2021).

Цікаво, що N-ацетилцистеїн впливає також і на згортання крові, що особливо важливо при COVID-19. Завдяки пригніченню вивільнення еластази та зниженню активності нейтрофілів цей препарат має потенціал запобігання тромботичним ускладненням (Wong K.K. et al., 2021).

Препарат N-ацетилцистеїну Асиброкс (компанія World Medicine) представлений у формі шипучих таблеток по 200 або 600 мг. Основним показанням до застосування Асиброксу є лікування гострих і хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищенням утворенням мокротиння. Однак не варто вважати, що

Асиброкс – це вняткове муколітик. Дослідження всіх рівнів (*in vitro*, *in vivo* та клінічні) демонструють, що діюча речовина Асиброксу (N-ацетилцистеїн) –

це потужний імуномодулятор, протизапальний та антиоксидантний засіб, а також препарат із потенційним антибактеріальним і антитромботичним

ефектом. Зазначені властивості обумовлюють доцільність включення Асиброксу до комплексної терапії COVID-19.

## ВИСНОВКИ

1. За відсутності препаратів прицільної дії лікування COVID-19 передбачає переосмислення та використання добре вивчених препаратів із протизапальними, імунотропними й антиоксидантними властивостями.
2. N-ацетилцистеїну притаманний відмінний профіль безпеки та висока ефективність у лікуванні хвороб дихальної системи, що обумовило науковий інтерес до цього препарату при COVID-19.
3. Доведені *in vitro* та *in vivo* ефекти N-ацетилцистеїну забезпечують цьому препарату гідне місце серед медикаментів для комплексної терапії COVID-19.
4. На фармацевтичному ринку N-ацетилцистеїн представлений, зокрема, препаратом Асиброкс (компанія World Medicine).

Підготувала Лариса Стрільчук

# АСИБРОКС

## муколітик та антиоксидант

### ацетилцистеїн

- Знижує частоту прогресу тяжкої дихальної недостатності<sup>1</sup>
- Здатен запобігати розвитку цитокінового шторму при COVID-19<sup>2</sup>
- Має потенціал запобігання тромботичним ускладненням<sup>3</sup>

від 2 років

від 12 років

**АСИБРОКС** 200 мг

**АСИБРОКС** 600 мг

АСИБРОКС. Показання. Лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищенням утворенням мокротиння. Передозування парацетамолом. Протипоказання. Підвищена чутливість до ацетилцистеїну, до інших препаратів з подібною хімічною будовою або до інших компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення, кровоохаркання, легенева кровотеча. Дітячий вік до 2 років. **Побічні реакції.** Перехитливість, головний біль, дзвін у вухах, тахікардія, дистонія, бронхоспазм, блювання, діарея, стоматит, абдомінальний біль, нудота, диспепсія, кропив'янка, висипання, набряк Квінке, свербіж, гіпереремія. **Увага!** Кількість таблеток застосовувати препарат слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Спрингфілд Мануфактурінг, Естонія. **Заявник.** РОТАФАРМ ЛІМІТЕД, Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №91 від 17.01.2020 р. РП МЦ/А/14270/01/01. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №91 від 17.01.2020 р. РП МЦ/А/14270/01/02. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих закладів з медичної тематики. Питання та інформація щодо фармакологічного застосування: +38 097 693 71 18 / farmacosad@worldmed.com.ua

<sup>1</sup>Assimakopoulos SF, Aretha D, Komminos D, et al. N-acetylcysteine reduces the risk for mechanical ventilation and mortality in patients with COVID-19 pneumonia: a two-center retrospective cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Nov;53(11):847-854. <sup>2</sup>Mohanty RR, Padhy BM, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of N-acetyl cysteine (NAC) in preventing cytokine storm in COVID-19: review of current evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Mar;25(6):2802-2807. <sup>3</sup>Wong KK, Lee SWH, Kua KP. N-acetylcysteine as Adjuvant Therapy for COVID-19 – A Perspective on the Current State of the Evidence. *J Inflamm Res*. 2021 Jul 6;14:2993-301.

Тел.: +380 567 905 509 / e-mail: info@tp-service.com.ua