

Наукова спільнота світу об'єдналась у пошуках препаратів, здатних допомогти в лікуванні та профілактиці тяжких наслідків COVID-19

Щороку лише в США звичайний грип уражає близько 30 млн людей, зумовлюючи до 30 тис. летальних наслідків. На момент підготовки цієї публікації новий РНК-вмісний коронавірус COVID-19 уже інфікував майже 400 тис. осіб і спричинив понад 17 тис. смертей. Зростання захворюваності має експоненційний характер. Наразі смертність від COVID-19 становить 2,92%, тобто помирає 1 із 33 хворих, натомість для грипу цей показник дорівнює 0,05-0,1% (помирає 1 з 1-2 тис. хворих). Отже, COVID-19 є приблизно в 30-60 разів небезпечніший за звичайний грип (онлайн-центр інформації стосовно нового коронавірусу медичного видавництва Elsevier, 24.02.2020). M.F. McCarty та J.J. Di Nicolantonio (2020) опублікували наукову статтю, присвячену пошуку препаратів, здатних допомогти в профілактиці та лікуванні COVID-19. Автори вказують, що потенційно сприятливим є застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200-1800 мг/добу. N-ацетилцистеїн підвищує продукцію глутатіону, який, своєю чергою, є кофактором певних пероксидаз і каталізатором реакцій відновлення, тобто компонентом антиоксидантної системи організму.

Коронавірусні інфекції XXI сторіччя: SARS, MERS, COVID-19

<https://www.youtube.com/watch?v=O9BZWnNj3E>

У своїй відеолекції Анча Баранова (Школа системної біології, Університет Джорджа Мейсона; США) повідомила, що коронавіруси вже давно уражають людей. У російському дослідженні за участю 1500 дітей із гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ), які лікувалися у 2013-2017 роках, коронавірусна інфекція виявлялася в 0,8% випадків. Новий коронавірус, який наприкінці 2019 року з'явився в Китаї, є родичем збудників SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) та MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Епідемія SARS мала місце в 2003 році, смертність становила 10%. MERS спалахнув у 2009 році, рівень летальності був у межах 35%. Як збудник MERS, так і новий коронавірус, що викликає COVID-19, на думку професора А. Баранової, перейшли до людей від кажанів (летючих мишей). У випадку MERS проміжним хазяїном виступили верблюди, щодо COVID-19 точної інформації дотепер немає. Але вважається, що патоген подолав видовий бар'єр для людини від іншої проміжної тварини-хазяїна.

Відповідно до наявних статистичних даних, смертність від COVID-19 на сьогодні перебуває в межах 2% (для тяжких стаціонарних пацієнтів – 15%), що значно перевищує відповідний показник, наприклад, для свинячого грипу (0,02%), проте є меншою за показники для SARS та MERS. Головна відмінність нового коронавірусу – триваліший інкубаційний період, який становить 14 днів, а можливо, й до 28 днів.

Факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусних інфекцій є чоловіча стать, куріння та наявність хронічних захворювань (кардіоваскулярна патологія, в тому числі артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, злоякісні новоутворення тощо).

У разі підтвердження коронавірусної інфекції молодим людям слід самоізолюватися з метою захисту оточуючих. Перебіг захворювання в молодому віці зазвичай більш легкий, подібний до того, як у випадку інших ГРЗ. У старших людей частіше розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), який потребує застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ). При ШВЛ часто відбувається занадто сильне механічне розтягнення легень током повітря, що спричиняє додаткове ятрогенне uszkodження, погіршуючи стан хворого.

На думку А. Баранової, основним завданням пацієнтів і лікарів є попередження розвитку тяжких ускладнень. Із цією метою призначаються препарати різних груп, у тому числі антипіретики, N-ацетилцистеїн, вітамін С (користь останнього не доведена, оскільки його всмоктування в кишечнику обмежене). У стаціонарах, як правило, N-ацетилцистеїн застосовується для інгаляцій. Утім, N-ацетилцистеїн для перорального прийому також здатен покращити стан хворого, полегшити перебіг захворювання та запобігти розвитку ускладнень. Неможливість повноцінно відкашлятися, характерна для більшості ГРЗ, створює передумови для розвитку вторинних бактеріальних інфекцій, але профілактичний прийом антибактеріальних і противірусних засобів не рекомендований. Натомість вживання N-ацетилцистеїну полегшує відходження бронхолегеневого секрету, сприяючи очищенню дихальних шляхів.

Лікування пацієнтів з COVID-19 у критичному стані: досвід італійських лікарів

Passani L. Handling Critical CoVid-19 Patients: a Guide from Italian Anesthesiologists. *La Voce di New York*. 15.03.2020.

Як відомо, в Італії спостерігається найбільший у Європі спалах коронавірусної інфекції. Група італійських лікарів відділень інтенсивної терапії (GiViTi) опублікувала документ, присвячений набутому досвіду лікування пацієнтів із COVID-19.

Характеристика пацієнтів

- Середній вік – близько 70 років.
- Найчастіший коморбідний стан – ожиріння.
- Більшість пацієнтів – чоловіки.
- Співвідношення PaO₂/FiO₂ при госпіталізації <100.
- Рентгенографія при надходженні в стаціонар – зазвичай білатеральний інтерстиційний пневмоніт (може бути асиметричним за наявності коінфекції).
- Результати мазків на початку хвороби можуть бути негативними, тому слід спиратися на клінічну картину. Більш точно підтвердження можна отримати шляхом аналізу промивних вод при бронхоальвеолярному лаважі.

Лабораторні обстеження: прокальцитонін = 0 (за відсутності коінфекції); високий рівень С-реактивного білка; підвищення концентрації лактатдегідрогенази, печінкових ферментів (унаслідок дії вірусу та/або призначених ліків), креатинінази, особливо в молодших пацієнтів, у яких також часто зустрічаються висока гарячка, озноб; різке підвищення рівня глюкози, поганий його контроль, частий розвиток кетоацидозу; низький рівень альбуміну; лімфопенія; мозковий натрійуретичний пептид у нормі.

Фармакотерапія

- Лопінавір/ритонавір 200/50 мг перорально 2 р/добу.
- Хлорохін 500 мг або гідроксихлорохін 200 мг перорально 2 р/добу.
- Профілактична антибіотикотерапія відповідно до місцевої практики (піперацилін/тазобактам, цефтріаксон, триметоприм/сульфаметоксазол, протигрибкові засоби). Застосування азитроміцину не рекомендоване.
- N-ацетилцистеїн 300 мг перорально 3 р/день (якщо при COVID-19 наявний легеневи секрет, він є густим, хоча й виділяється в невеликій кількості).
- Кортикостероїди (застосування цих препаратів ще під питанням; призначаються лише у випадках фіброзу).
- Тоцилізумаб (застосування цього інгібітора інтерлейкіну-6 наразі дискутується; показанням до призначення є потужне запалення, однак в умовах лімфопенії слід оцінити доцільність використання цього препарату). Показання до рутинного та профілактичного застосування тоцилізумабу відсутні.

Інтенсивна терапія

- Глибока седация, медикаментозний параліч.
- Негативний баланс рідини, оскільки в умовах запалення легень всмоктують рідину, як губка.
- ШВЛ (із високим позитивним тиском у кінці видиху, навіть >15 см вод. ст., і ретельним моніторингом ускладнень на кшталт підшкірної емфіземи).
- Положення пацієнта лежачи на животі більшість часу доби (18-24 год) є одним із фундаментальних принципів лікування. Цей захід надзвичайно ефективний, однак вимагає до 7 перевертань пацієнта. Не слід довіряти швидкому покращенню, необхідно продовжувати утримувати пацієнта в такому положенні до появи чітких ознак поліпшення стану.

- Трахеостомія в межах перших 7 днів після розвитку захворювання створює умови для більш раннього одужання.
- Постійна нирковозамісна терапія (доцільність застосування цього методу під питанням; є резервом для пацієнтів із найбільшими шансами сприятливого прогнозу).
- Оксид азоту: достовірні сприятливі ефекти не зафіксовані, проте може застосовуватися в пацієнтів у найбільш критичному стані.
- Екстракорпоральна мембранна оксигенація: необхідна рідко, оскільки зазвичай пацієнти добре відповідають на адекватну ШВЛ. Показана за відсутності відповіді на лікування та при тяжкій гіпоксії.

Моніторинг

- Рентгенографія органів грудної клітки з метою уточнення клінічної ситуації. Можна виконувати повторно, однак дані візуалізаційних досліджень не корелюють тісно з клінічним станом.
- Комп'ютерна томографія грудної клітки не показана у зв'язку зі складністю транспортування пацієнта та сильним підвищенням ризику поширення інфекції.
- Ультразвукове обстеження органів грудної клітки показано для щоденної оцінки стану легень і виявлення ускладнень лікування.
- Ехокардіографія з метою пошуку дискінезій стінок міокарда при міокардитах.

Критерії одужання

- Зникнення лихоманки
- Зниження показників запалення (С-реактивний білок, лактатдегідрогеназа)
- Досягнення еуволемії
- Позитивний тиск у кінці видиху <12 см вод. ст.
- PaO₂/FiO₂ >150
- FiO₂ ≤ 50%

Ⓜ Не слід довіряти початковому покращенню, оскільки можливі ранні рецидиви.

Вплив на детермінанти перебігу коронавірусної інфекції. У фокусі уваги – імунна система

<https://weimar.edu/dr-nedley-coronavirus/>

Neil Nedley (Веймарський інститут, Німеччина) повідомив, що COVID-19, поза сумнівом, є великою проблемою для всього світу. Оскільки у понад 80% інфікованих виникають лише помірні симптоми застуди або ж має місце безсимптомний перебіг, ці люди не дотримуються захисного режиму та можуть передавати вірус далі.

Основним детермінантом перебігу коронавірусної інфекції є стан імунної системи людини, трохи покращити який можна за допомогою простих немедикаментозних заходів: повноцінного харчування з великим вмістом антиоксидантів (фрукти, ягоди, овочі), відпочинку, помірних фізичних навантажень, вживання достатньої кількості води, загартовування (чергування холодного та гарячого душу), прогулянок на свіжому повітрі. Головні заходи профілактики також є простими: часте миття рук і відсутність доторків до обличчя. З метою профілактики розвитку тяжкого ураження легень серед іншого розглядається застосування N-ацетилцистеїну у дозі 600 мг двічі на день. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні цей препарат усував симптоми грипу в 75% пролікованих пацієнтів, тому вчені висловлюють припущення, що його застосування при коронавірусній інфекції може бути ефективним. N-ацетилцистеїн активує імунну систему, підвищуючи рівень глутатіону.

N-ацетилцистеїн як антидот при отруєннях парацетамолом

Patrick L. Altern *Med Rev* 2000; 5 (4): 290-305.

N-ацетилцистеїн успішно застосовується для лікування печінкової та ниркової недостатності, спричинених виснаженням запасів глутатіону при передозуванні ацетамінофену (парацетамолу). Даний ефект може бути важливим при COVID-19, оскільки парацетамол рекомендований для симптоматичного лікування цієї хвороби, і частина пацієнтів за умов самопризначення препарату можуть його передозувати. Механізмом дії N-ацетилцистеїну виступає вже згадуване відновлення рівня глутатіону. Існують також докази безпосередньої активації клітинного імунітету під впливом даного препарату.

З урахуванням низької токсичності і потенційно корисних ефектів N-ацетилцистеїну необхідно розглянути можливість його раннього призначення у випадках, коли є підозра, що печінкова дисфункція є проявом токсичної дії парацетамолу (Викторов А.П. Рациональна фармакотерапія, № 1 (14) / 2010).

ДОВІДКА «ЗУ»

N-ацетилцистеїн – добре вивчений муколітичний відхаркувальний засіб, який застосовують для розрідження мокротиння при захворюваннях дихальної системи, що супроводжуються утворенням густого слизу. Важливо, що ацетилцистеїн має також виражені антиоксидантні та пневмопротекторні властивості: зниження індукованої гіперплазії мукоцитів, підвищення вироблення сурфактанту за рахунок стимуляції пневмоцитів типу II, стимуляція активності мукоциліарного апарату, що сприяє поліпшенню мукоциліарного кліренсу.

Пряма антиоксидантна дія реалізується за рахунок наявності нуклеофільної вільної тіольної групи (SH). Ацетилцистеїн запобігає інактивації α1-антитрипсину – ферменту, який захищає тканини від ензимів запальних клітин, у першу чергу від еластази фагоцитів.

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 («потужний антиоксидант – майстер детоксикації та маестро імунної системи»). Ацетилцистеїн сприяє підвищенню синтезу глутатіону, який є важливим для детоксикації шкідливих факторів. Це пояснює дію ацетилцистеїну як антидота при отруєннях парацетамолом.

На фармацевтичному ринку України ацетилцистеїн представлений декількома препаратами. У своїй повсякденній діяльності спеціалісти клінічної практики керуються раціональним підходом при виборі препарату ацетилцистеїну, який би відповідав ключовим критеріям: надійна ефективність, високий профіль безпеки, гарантована якість, суворота відповідності стандартам GMP та доступна ціна для кожного пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук

ПЕРСПЕКТИВНИЙ ТА НАДІЙНИЙ СОЮЗНИК ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ

ЕВКАБАЛ®

Ацетил
АЦистеїн

САШЕ

ПОПЕРЕДИТИ РОЗВИТОК ТЯЖКИХ УСКЛАДНЕНЬ



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



ПОТУЖНИЙ МУКОЛІТИК З ВИРАЖЕНИМИ АНТИОКСИДАНТНИМИ ТА ПНЕВМОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЕВКАБАЛ САШЕ Склад: діюча речовина: 1 саше містить ацетилцистеїну 200 мг 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.** Відома 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 розчиненим 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 день, дорослим та підліткам віком від 14 років 400-600 мг ацетилцистеїну на день. **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

esparma®

www.esparma.com.ua