



Я.О. Дзюблик, д.м.н., ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Вдосконалення патогенетичної терапії у пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією: ефекти ацетилцистеїну



Я.О. Дзюблик

Три роки пандемії COVID-19 глибоко збурили науково-дослідну активність у багатьох галузях науки: біології, вірусології, епідеміології, клінічній та реабілітаційній медицині тощо. І це стосується не тільки вивчення молекулярно-біологічних особливостей коронавірусу SARS-CoV-2, епідеміологічних та клінічних характеристик інфекційного процесу, наближених і віддалених наслідків захворювання, а й розробки методів і засобів фармакотерапії пацієнтів. Окрім розробки препаратів етіотропної дії, окремим напрямом наукового пошуку шляхів удосконалення фармакотерапії з урахуванням складності та етапності патогенезу COVID-19 став перегляд показань до застосування деяких добре відомих лікарських засобів або певне їхнє «перепрофілювання». До таких препаратів належить і ацетилцистеїн, який, поза всякими сумнівами, є одним із формотворчих засобів сучасної респіраторної медицини.

Ацетилцистеїн (N-ацетил-L-цистеїн) – це синтетичний препарат, що є похідним амінокислоти L-цистеїну, віднесений фармакологічними довідниками до групи муколітичних і відхаркувальних засобів; може застосовуватися перорально, парентерально та інгаляційно. Ацетилцистеїн синтезовано в 1960-х роках ХХ ст. і схвалено для клінічного застосування насамперед як муколітик. Клінічні дослідження, проведені серед пацієнтів із хронічним бронхітом та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), показали здатність препарату зменшувати частоту загострень, скорочувати кількість днів непрацездатності, поліпшувати якість життя пацієнтів [1]. Посилення ефективності антибактеріальної терапії, яке досягається здатністю ацетилцистеїну руйнувати бактеріальні біоплівки як захисну форму існування бактерій, також сприяє широкому використанню препарату фахівцями респіраторної медицини в пацієнтів з інфекціями дихальних шляхів, у т. ч. при бронхоектазії, муковісцидозі та СНДІ [2-4]. Серед безпосередніх ефектів ацетилцистеїну варто наголосити на його потужній антиоксидантній дії за рахунок наявності в молекулі сульфгідрильної групи, а також стимулюванні продукції ендогенного глутатіону, завдяки чому цей препарат вважають своєрідною пасткою для вільних радикалів, масивна продукція яких супроводжує будь-який запальний процес в організмі. Крім того, багатьма дослідниками згадується здатність ацетилцистеїну нормалізувати імунну відповідь та стан системи згортання крові [5]. Його призначення покращує віддалені результати лікування пацієнтів пульмонологічного профілю, знижуючи ризик виникнення незворотних змін в уражених органах [6, 7].

Ацетилцистеїн добре всмоктується та розподіляється в організмі, але біодоступність у разі прийому всередину складає лише 10% у зв'язку з ефектом першого проходження через печінку [8]. При парентеральному застосуванні його біодоступність сягає 100%. Максимальна концентрація ацетилцистеїну в крові досягається протягом 1-3 год. Найвищі концентрації препарату визначаються в легенях (у т. ч. у бронхіальному секреті), печінці та нирках. Ацетилцистеїн у помірній кількості (≈50%) зв'язується з білками крові, проникає через плацентарний бар'єр та може накопичуватися в амніотичній рідині, метаболізується в печінці з утворенням як активних (цистеїн), так і неактивних (неорганічні сульфати, ді-ацетилцистеїн) метаболітів. Ацетилцистеїн виводиться з організму із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення складає 1 год, а за печінкової недостатності може збільшуватися до 8 год [9].

У контексті зростання значення вірусних інфекцій у сучасному світі, появи нових вірусних захворювань зі значним пандемічним потенціалом, як-от тяжкий гострий респіраторний синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS),

заслужують на увагу численні повідомлення про наявність в ацетилцистеїну противірусних ефектів [10]. Було виявлено здатність ацетилцистеїну пригнічувати індукцію апоптозу й експресію генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів і хемокінів, як-от ІЛ-6, ІЛ-8, інтерфероніндукувальний білок (ІР-10), спричинених вірусом грипу [11, 12].

Доведено пригнічення реплікації вірусу грипу на ранній стадії інфекції під впливом ацетилцистеїну. В комбінації з рибавірином або осельтамівіром призначення ацетилцистеїну суттєво зменшувало смертність лабораторних тварин, інфікованих вірусом грипу [13-15]. В клінічних дослідженнях встановлено, що призначення препарату в разі грипу зумовлює зменшення інтенсивності клінічних проявів інфекції [16]. У рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали ефект тривалої терапії ацетилцистеїном при грипі та гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). До клінічного випробування залучили 262 пацієнтів, серед яких 78% мали вік >65 років, а в 62% спостерігалися супутні нереспіраторні хронічні захворювання. Ацетилцистеїн призначали в дозі 600 мг 2 р/добу впродовж 6 міс. Результати дослідження продемонстрували зменшення частоти, ступеня тяжкості та тривалості епізодів грипу і ГРВІ. В групі пацієнтів, які приймали ацетилцистеїн, усі симптоми інфекції мали меншу інтенсивність, ніж у групі плацебо. В основній групі спостерігалася нормалізація активності клітинної ланки імунітету. Отже, за висновком дослідників, тривалий прийом ацетилцистеїну в зимовий період зменшував тяжкість перебігу грипу та ГРВІ, особливо в пацієнтів груп ризику, хоча й не запобігав виникненню грипу А (H1N1). Про швидке покращення стану в пацієнта із септичним шоком на тлі грипу А (H1N1), якому було призначено комбіновану терапію осельтамівіром з ацетилцистеїном у високій дозі – 100 мг/кг/добу, також повідомляється в клінічному спостереженні, опублікованому в журналі *Annals of Internal Medicine* [18].

Інфекційний процес при COVID-19 розпочинається з того, що після потрапляння до респіраторного тракту людини вірус SARS-CoV-2 прикріплюється до клітин назального та бронхіального епітелію, а також пневмоцитів II типу з використанням S-білків своїх пепломерів, які утворюють зв'язки з ангіотензинперетворювальним ферментом (АПФ-2). АПФ-2 має роль основного мембранного рецептора людської клітини для вірусу. Згодом із використанням трансмембранної серинової протеази 2 типу вірус занурюється в цитоплазму клітини-хазяїна [18]. Цікаво, що експресія АПФ-2 також відбувається в інших тканинах організму людини, зокрема на поверхні клітин ендотелію судин, серця, нирок, кишечника, нервової системи, що зумовлює таку різноманітність позалегенових уражень при COVID-19

[19]. Одним із можливих механізмів противірусної дії ацетилцистеїну щодо SARS-CoV-2 є його вплив на структуру капсидних білків коронавірусу, зокрема на Е-білок масою 8-12 кДа, який складається із 76-109 амінокислот. Його фрагмент, що містить три залишки цистеїну (NH₂-...L-Cys-A-Y-Cys-Cys-N...-COOH), тісно взаємодіє завдяки дисульфідним зв'язкам зі схожим фрагментом спайк-білка (NH₂-...S-Cys-G-S-Cys-Cys-K...-COOH), провідне біологічне значення якого полягає у забезпеченні з'єднання вірусу з АПФ-2 на поверхні чутливих клітин організму людини [20]. Розриваючи дисульфідні міжмолекулярні зв'язки, ацетилцистеїн може запобігати проникненню вірусу до клітини. Іншою корисною властивістю ацетилцистеїну є його H₂S-генерувальний потенціал [21]. Саме шляхом пригнічення активності РНК-залежної РНК-полімерази під впливом H₂S може забезпечуватися противірусний ефект ацетилцистеїну проти SARS-CoV-2 на рівні цитозолу [22].

Крім експериментальних, тривають і клінічні дослідження, метою яких є оцінка ефективності ацетилцистеїну в складі комплексної терапії у пацієнтів із COVID-19. У реєстрі клінічних досліджень на порталі *clinicaltrials.gov* станом на початок 2023 року зареєстровано 23 випробування, частину яких уже завершено. Зокрема, в обсерваційному ретроспективному дослідженні, проведеному в Іспанії у період із березня 2020 по січень 2021 року серед госпіталізованих із COVID-19, вивчали антиоксидантні, протизапальні та антитромботичні ефекти ацетилцистеїну, що призначався всередину в дозі 600 мг кожні 8 год додатково до стандартної терапії [23]. Проаналізовано дані історій хвороби 19 208 стаціонарних пацієнтів із COVID-19, підтвердженим позитивним ПЛР-тестом, 2071 (10,8%) з яких отримували ацетилцистеїн. Середній вік хворих становив 67 років; 53,6% склали чоловіки. Основний діагноз під час надходження – негоспітальна пневмонія з різноманітними радіологічними проявами. Група ацетилцистеїну характеризувалася переважанням чоловіків старшого віку (p<0,001) та більшою поширеністю таких супутніх захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія (p<0,05). Також у цій групі частота призначення кортикостероїдів, гідроксихлорохіну, азитроміцину й еноксапарину була достовірною вищою, ніж серед пацієнтів на стандартному лікуванні. Незважаючи на зазначені демографічні та клінічні відмінності, смертність пацієнтів, які додатково отримували терапію ацетилцистеїном, була нижчою (відносний ризик (ВР) 0,56; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,47-0,67). Вища виживаність також асоціювалася із призначенням кортикостероїдів (ВР 0,59; 95% ДІ 0,53-0,65) та еноксапарину (ВР 0,47; 95% ДІ 0,43-0,53). Дослідники не виявили впливу ацетилцистеїну на тривалість госпіталізації, перебування у відділенні

реанімації та використання штучної вентиляції легень. Варто звернути увагу на дозування ацетилцистеїну, використане в цьому дослідженні. Загальноприйнятною дозою з метою досягнення муколітичного ефекту препарату є 600 мг/добу. Як антидот у разі отруєння парацетамолом добова доза ацетилцистеїну може бути збільшена до 150 мг/кг [24]. Імовірно, що в пацієнтів із COVID-19 позитивна відповідь на ацетилцистеїн реалізується завдяки його антиоксидантним властивостям. Унаслідок оксидантного стресу, який супроводжує перебіг системного запального процесу при COVID-19, реєструється суттєве підвищення концентрації глутатіонредуктази в сироватці крові, особливо в хворих у тяжкому стані [25], що спричиняє зменшення вмісту глутатіону – основного антиоксиданту організму людини. Паралельно відбуваються зниження активності основних імунних клітин, що особливо притаманно пацієнтам старшого віку, та надмірне утворення реактивних форм кисню. Всі ці процеси посилюють прояви імунопатологічної фази COVID-19, збільшуючи летальність серед літніх пацієнтів із пневмонією. Вивченню нових, швидко еволюціонуючих інфекційних захворювань, як-от COVID-19, допомагає аналіз даних із доступних популяційних реєстрів, електронних історій хвороб та баз медичних даних, інформація у яких доповнюється в режимі реального часу, оскільки результати рандомізованих клінічних досліджень зазвичай з'являються значно пізніше. Саме тому поєднання результатів випробувань реальної клінічної практики з аналізом великих даних, що проводиться із застосуванням штучного інтелекту, має потенціал щодо своєчасної розробки нових терапевтичних стратегій. Автори дослідження дійшли висновку, що в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 призначення ацетилцистеїну у високій дозі було пов'язано з меншою смертністю, незважаючи на старший вік хворих, більшу питому частку осіб чоловічої статі та наявність коморбідності.

В ретроспективному італійському дослідженні вивчали вплив ацетилцистеїну на короткострокові (смертність у стаціонарі, частота надходження до відділення реанімації, тривалість стаціонарного лікування) та довгострокові (динаміка стану дифузійної здатності легень, дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою, радіологічної симптоматики й індексу задишки через 6 міс від початку захворювання) результати стаціонарного лікування пацієнтів із COVID-19-асоційованою негоспітальною пневмонією [26]. Проведено аналіз даних медичних карт 906 хворих, з яких 585 пацієнтів (основна група) впродовж щонайменше 5 днів отримували ацетилцистеїн у дозі 300 мг 3 р/добу з поступовим переходом на пероральний прийом препарату в дозі 600 мг 2 р/добу згідно з рекомендаціями локального протоколу ведення випадку COVID-19. 321 пацієнту (контрольна група) призначали таке саме лікування, але без ацетилцистеїну. Математична обробка даних проводилася з використанням методу псевдорандомізації (*propensity score matching*). За показниками госпітальної летальності, частоти надходження, тривалості перебування у відділенні реанімації, а також частоти виявлення ателектазу легені обидві групи не відрізнялися. Водночас загальна тривалість лікування в шпиталі була достовірно меншою в групі з ацетилцистеїном (p=0,013).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому одноцентровому дослідженні, проведеному в Бразилії, вивчали можливості ацетилцистеїну у високих дозах щодо запобігання виникненню тяжкої дихальної недостатності в пацієнтів із COVID-19 [27]. Дослідження базувалося на гіпотезі про те, що підвищення рівня ангіотензину II внаслідок зв'язування коронавірусу SARS-CoV-2 з АПФ-2 спричиняє порушення окислювально-відновного балансу в альвеолярних епітеліоцитах. До випробування залучили 135 хворих на COVID-19 із сатурацією кисню <94% та частотою дихання >24/хв, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги в один із шпиталів міста Сан-Паулу. Пацієнтів рандомізували на дві групи: основну (призначено ацетилцистеїн у дозі 300 мг/кг упродовж 20 год) і контрольну (5% розчин глюкози). Як первинну кінцеву точку обрали потребу в штучній вентиляції. Вторинні кінцеві точки – час до початку штучної вентиляції, частота надходження до відділення реанімації, тривалість лікування у цьому відділенні, смертність. В результаті встановлено, що обидві групи не відрізнялися за демографічними показниками, коморбідністю, супутньою терапією та тяжкістю основного захворювання. Для пацієнтів обох груп лабораторні показники та зміни, виявлені на комп'ютерній томограмі, були схожими. В групі плацебо 16 пацієнтів (23,9%) переведено на штучну вентиляцію легень, тоді як у групі з ацетилцистеїном – 14 хворих (20,6%). За вторинними кінцевими точками відмінностей між групами не виявлено.

Ураження ендотелію судин в умовах неадекватної імунної / запальної відповіді, масивної медикаментозної терапії, гіпоксемії та тривалої іммобілізації пацієнтів суттєво збільшує ризик тромбозів, емболій серед хворих на COVID-19. В одному з ретроспективних аналізів даних госпіталізованих хворих частота тромбоемболічних подій сягала 21%, тромбоемболії легеневої артерії – 13%, артеріального тромбозу – 2% [28]. З огляду на таку клінічну особливість захворювання сучасні стандарти лікування пацієнтів із COVID-19 тяжкого перебігу передбачають проведення антикоагулянтної терапії та тромбопрофілактики (переважно із застосуванням гепаринів) [29]. Наразі накопичено достатньо переконливих даних, які свідчать про наявність в ацетилцистеїну антикоагулянтних та антиагрегантних властивостей [30-32]. Так, руйнування дисульфідних зв'язків з утворенням вільних тиолів сприяє збільшенню рівня меркаптопурину плазми крові, що, своєю чергою, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Цей процес супроводжується зменшенням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію та утворенням вільних радикалів, пригніченням синтезу проагрегантних ейкозаноїдів, зниженням адгезії тромбоцитів до колагенового матриксу [33].

Вкрай важливим аспектом використання будь-якого лікарського засобу є його безпека, тому значна терапевтична широта ацетилцистеїну в комбінації з чудовим профілем безпеки дають можливість успішно використовувати його в складних клінічних випадках у складі багатокомпонентної терапії хворих. Група британських дослідників із Ліверпульського університету вивчила безпекові властивості ацетилцистеїну при застосуванні його у високих дозах. Максимальна добова доза препарату, регламентована більшістю офіційно затверджених інструкцій при респіраторній патології, становить 600 мг. Проаналізовано результати 41 дослідження, під час яких ацетилцистеїн призначався в дозі від 600 до 3000 мг/добу. Здебільшого препарат застосовувався всередину як компонент лікування пацієнтів із ХОЗЛ, ідіопатичним легеневим фіброзом, бронхоектазією, хронічним бронхітом і муковісцидозом. Загалом частота виникнення небажаних явищ не залежала від добової дози оральної форми цього препарату, а в її структурі превалювали шлунково-кишкові розлади [34].

Отже, такі добре вивчені ефекти ацетилцистеїну, як потужний антиоксидантний, протизапальний, імуномодулювальний, протівірусний, муколітичний, у поєднанні з посиленням антибактеріальної дії антибіотиків за рахунок порушення мукополісахаридного матриксу бактеріальних біоплівки, антиагрегантними властивостями створюють надійне наукове підґрунтя для застосування ацетилцистеїну в пацієнтів із COVID-19.

Підбиваючи підсумки наявних результатів клінічних досліджень, можна дійти висновку, що ацетилцистеїн при застосуванні в дозах, що перевищують стандартні рекомендації, в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, осіб старшого віку із клінічно значущими супутніми захворюваннями може зменшувати госпітальну смертність, ризик переведення на штучну вентиляцію легень, скорочувати терміни лікування як у відділенні інтенсивної терапії, так і в стаціонарі загалом. Чудовий профіль безпеки з низькою частотою виникнення небажаних явищ, прийнятна вартість, доступність, наявність якісних генериків, розмаїття лікарських форм цього багатогранного та добре вивченого препарату відкривають простір для ширшого його застосування як адитивного патогенетичного засобу в хворих на COVID-19. Час доказової медицини, в якому ми живемо, потребує проведення масштабніших проспективних


рандомізованих контрольованих досліджень з ацетилцистеїном із продуманим дизайном, виокремленням підгруп пацієнтів за клінічними та демографічними показниками, застосуванням передових статистичних методів обробки наукових даних. Їхня остаточна мета – внесення COVID-19-асоційованої первинної вірусної негоспітальної пневмонії до переліку показань для призначення цього препарату, а також офіційне затвердження вищої рекомендованої дозової дози ацетилцистеїну для цього показання.

Під час обрання конкретного препарату ацетилцистеїну мають значення якість використовуваної сировини, особливо активної речовини, рівень обладнання виробництва, рівень контролю якості як готового продукту, так і під час усього процесу – від виробництва до аптечної полиці і рук пацієнта.

На ринку України наявні декілька лікарських засобів з ацетилцистеїном, що заслуговують на увагу.

Серед інших можна виокремити порошки Рапіра та шипучі таблетки Рапіра Ефертаб виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак». Вітчизняне сучасне виробництво з дотриманням найвищих стандартів якості надає змогу пропонувати споживачам засіб, який не лише відповідає економічним реаліям вітчизняного ринку, а й задовольняє потребу спеціалістів в ефективності та безпечності застосування.

Рапіра та Рапіра Ефертаб – ацетилцистеїн у вигляді порошоків і шипучих таблеток у дозуваннях 200 та 600 мг (для порошоків) і 600 мг (для шипучих таблеток) може бути рекомендований для використання в щоденній практиці лікаря.

Список літератури знаходиться в редакції. 

Рапіра

МУКОЛІТИК ПРЯМОЇ ДІЇ


Порошок та шипучі таблетки,
N-ацетилцистеїн

При гострих та хронічних
захворюваннях
бронхолегеневої системи

Рапіра, шипучі таблетки
Ефертаб

Спосіб застосування та дози

 **Дорослі та діти
віком від 12 років**

 **Шипучу таблетку розчиняють
у 1/3 склянці води та
приймають 1 раз на день**

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



Спосіб застосування та дози порошоків **Рапіра® 200**, **Рапіра® 600**

Дорослі та діти з 6 років: 400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми залежно від клінічних умов

Діти: 2–6 років: 200–400 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми; 6–18 років: 400–600 мг на добу, розподілені на 1–3 прийоми



Порошок розчиняти в 1/3 склянки води

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

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП №UA/19359/01/01 №753 від 05.05.2022, РП №UA/16428/01/02, РП №UA/16428/01/03 від 21.11.2017. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua/web-сайт: www.farmak.ua