

Я. О. Дзюблик, Л. В. Панченко

**COVID-19-АСОЦІЙОВАНА НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ: КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД
ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
КНП «ЦРЛ Києво-Святошинської райради»

**COVID-19-ASSOCIATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA:
CLINICAL EXPERIENCE OF PARENTERAL USE OF ACETYLCYSTEINE
IN COMPLEX THERAPY**

Я. О. Дзюблик, Л. В. Панченко

Резюме

Коронавирусная болезнь COVID-19 считается одной из крупнейших биологических угроз человечеству в современной истории. Тяжелые клинические формы этой инфекции характеризуются возникновением пневмонии с полисегментарным поражением легких и дыхательной недостаточностью, а также развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Эпидемиологическая ситуация осложняется отсутствием действенных этиотропных противовирусных средств и эффективных вакцин. Несмотря на наличие международных и национальных протоколов лечения, среди клиницистов существуют достаточно глубокие разногласия по выбору тех или иных препаратов и способов их применения. В связи с этим в большинстве клинических ситуаций на первый план выходят препараты патогенетической и симптоматической терапии пациентов с COVID-19. Среди таких лекарственных средств, назначение которых является обоснованным, особенно у пациентов с хронической бронхо-легочной патологией (ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктазы, интерстициальные болезни легких), и не требует получения письменного согласия в случае назначения, является ацетилцистеин.

В статье представлены сведения современной литературы о фармакодинамических свойствах ацетилцистеина. Уникальность его молекулы связана с быстрым муколитическим, мощным антиоксидантным, дезинтоксикационным эффектами, способностью повышать эффективность антибактериальных средств путем улучшения их проницаемости и преодоления защитных механизмов патогенной флоры.

У больных внебольничной пневмонией (ВП), ассоциированной с COVID-19, осложненной тяжелой респираторной недостаточностью и необходимостью постоянной кислородной поддержки, приоритетным является парентеральное применение препарата. В статье рассмотрены опубликованные ранее отдельные клинические случаи парентерального применения ацетилцистеина у больных с тяжелой ВП, ассоциированной с COVID-19, а также дано описание собственного наблюдения случая успешного внутривенного и ингаляционного применения ацетилцистеина (препарат Ингамист®, Юрия-Фарм, Украина) у 46-летнего мужчины с COVID-19 тяжелого течения, ВП III клинической группы, тяжелой респираторной недостаточностью, требующей длительной оксигенотерапии.

В заключении авторы отмечают, что в связи с отсутствием крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, результаты которых формируют фундамент доказательной медицины, необходимо проведение более глубоких исследований с целью четкого определения места ацетилцистеина в схемах комплексного лечения пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей в целом и коронавирусной болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в частности.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированная внебольничная пневмония, ацетилцистеин, парентеральное применение.

Укр. пульмонолог. журнал. 2020, № 4, С. 49–55.

Дзюблик Ярослав Олександрович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Клініко-функціональне відділення
Провідний науковий співробітник
Доктор мед. наук
10, вул. М. Амосова, 03680, м. Київ, Україна
Тел.: 38044 275-20-04, факс: 38044 275-20-04, dziublyk@gmail.com

**COVID-19 ASSOCIATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA:
CLINICAL EXPERIENCE OF PARENTERAL USE OF ACETYLCYSTEINE
IN COMPLEX THERAPY**

Y. O. Dziublyk, L. V. Panchenko

Abstract

COVID-19 is one of the major biological threats of mankind in modern history. Severe forms of the infection are associated with polysegmental pneumonia and respiratory failure, leading to respiratory distress syndrome. Epidemic situation is further deteriorated by the lack of effective antiviral medications and vaccines. Despite availability of international and local guidelines, there are quite profound disputes between clinicians regarding the choice of drugs and methods of their administration. Considering these factors, the first line of the therapy of COVID-19 patients is often include a pathogenetic and symptomatic medications. Among the drugs which are justified, especially in patients with underlining chronic respiratory diseases (such as COPD, asthma, bronchiectasis, interstitial lung diseases) and require no written consent for use, there's the acetylcysteine.

Current published data on pharmacodynamics of acetylcysteine are summarized in the report. Unique properties of acetylcysteine molecule determine its powerful antioxidative and detoxication effects. Increased bacterial wall permeability and overcoming of bacterial resistance mechanisms under the influence of acetylcysteine improve efficacy of antibiotics if used in combination.

Parenteral use of acetylcysteine should be considered in patients with COVID-19 pneumonia, complicated by severe respiratory failure, who require permanent oxygen support. Several previously published clinical cases of parenteral acetylcysteine use is severe COVID-19 community-acquired pneumonia patients, and one clinical case of 46-year old man, clinical group 3 pneumonia, severe respiratory failure and long-term oxygen therapy, observed by the authors (successful use of Ingamist, Juria Farm, Ukraine, parenteral followed by nebulized administration), are reviewed in this article.

Authors conclude that in conditions of the deficit of large-scale placebo-controlled randomized clinical trials, being the cornerstone of evidence-based medicine today, there is an urgent need in deep research of acetylcysteine to determine its distinct place in the regimens of complex treatment of respiratory infections in general and coronavirus disease, caused by SARS-CoV-2 virus, in particular.

Key words: COVID-19 associated community-acquired pneumonia, acetylcysteine, parenteral use

Ukr. Pulmonol. J. 2020; 4: 49–55.

Yaroslav A. Dziublyk
SI "National institute of phthisiology and pulmonology named
after F. G. Yanovsky
National Academy of medical sciences of Ukraine"
Leading research associate,
Doctor of medicine
10, M. Amosova str., Kyiv, 03680, Ukraine
Tel.: 38044 275-20-04, fax: 38044 275-20-04, dziublyk@gmail.com

також глибокі зміни в системі антиоксидантного захисту. Численні дослідження вказують на здатність ацетилцистеїну ефективно впливати на оксидативний стрес, запалення і імунну відповідь, посилювати відновлювальні процеси, поновлюючи резерви глутатіону (рис. 1) [4].

У пацієнтів із тяжким перебігом коронавірусної хвороби реєструється збільшення продукції вільних радикалів на тлі зниження антиоксидантної активності захисних механізмів клітин. Це підтверджується, зокрема, даними обмеженого дослідження в період поточної пандемії у Шанхаї (КНР). У 40 % пацієнтів із числа 198 обстежених хворих з COVID-19 реєстрували суттєве підвищення активності глутатіонредуктази, що розглядалося як прояв дисбалансу в системі антиоксидантного захисту [5]. В багатьох оглядах наукових досліджень різними авторами висловлюється припущення стосовно потенційної користі призначення ацетилцистеїну хворим на COVID-19. Гіперпродукція цитокінів («цитокіновий шторм»), порушення антиоксидантного захисту, надмірне утворення вільних радикалів, порушення мукоциліарного кліренсу у випадку втягнення в патологічний процес нижніх дихальних шляхів, бактеріальна суперінфекція, у тому числі викликана резистентною флорою — ось далеко не повний перелік патологічних процесів які обґрунтовують використання ацетилцистеїну в комплексному лікуванні коронавірусної хвороби.

Практичний досвід лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією, в тому числі з COVID-19, коли практично завжди у тяжких випадках має місце опортуністична бактеріальна інфекція, вказує на необхідність проведення антибактеріальної терапії. У хворих з тяжкою дихальною недостатністю, особливо тих, які перебувають у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, інфекційний процес в нижніх дихальних шляхах може бути зумовлений антибіотикорезистентними патогенами, стійкість яких визначається, в тому числі, й утворенням біоплівки. В такій ситуації не можливо переоцінити здатність ацетилцистеїну руйнувати біоплівки таких збудників як синьогнійна та кишкова палички, клебсієла, золотистий стафілокок та інші бактерії [6, 7]. Яскравою клінічною ілюстрацією даного ефекту є підвищення ефективності лікування пацієнтів із тяжкою вентилятор-асоційованою госпітальною пневмонією, яке було виявлене дослідниками в Ірані. В проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження включили 60 пацієнтів, які перебували на механічній вентиляції легень [8]. 30 пацієнтів основної групи отримували в складі комбінованої терапії ацетилцистеїн у дозі 600 мг двічі на добу через назогастральний зонд, а 30 хворих контрольної групи — плацебо. У групі пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн, частота виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії була достовірно нижчою, ніж в групі плацебо (26,6 % проти 46,6 %; $p = 0,032$). Серед пацієнтів основної групи було також встановлено зменшення тривалості перебування у палаті інтенсивної терапії ($14,36 \pm 4,69$ проти $17,81 \pm 6,37$ діб, $p = 0,028$) та у стаціонарі ($19,23 \pm 5,54$ проти $24,61 \pm 6,81$ діб; $p = 0,03$). Частота повного одужання в основній групі була достовірно вищою, ніж у групі плацебо (56,6 % проти 30 %; $p = 0,006$). При цьому достовірних відміннос-

тей за частотою виникнення небажаних явищ серед обстежених хворих дослідники не виявляли.

Значна увага науковців всього світу до молекули ацетилцистеїну в умовах пандемії COVID-19 зумовлена, зокрема, публікаціями, які вказують на наявність у цієї речовини здатності до пригнічення реплікації вірусів [9]. Встановлено, що ацетилцистеїн пригнічував індукцію апоптозу та експресію генів, відповідальних за синтез прозапальних цитокінів та хемокінів (насамперед, IL-6, IL-8 та інтерферон-індукуючого білку (IP-10)) вірусом грипу [10, 11]. Супресія реплікації вірусу грипу ацетилцистеїном відбувалася переважно у ранній фазі інфекції. Під час призначення ацетилцистеїну в комбінації з рибавирином, або осельтамівіром смертність лабораторних тварин, інфікованих вірусом грипу, була суттєво нижчою [12–14].

Окрім експериментальних тваринних моделей, певна противірусна активність ацетилцистеїну спостерігалась також і у клінічних дослідженнях. У 1997 році De Flora з колегами опублікували результати дослідження, в якому було встановлено зменшення інтенсивності клінічних проявів грипу при використанні ацетилцистеїну [15]. У іншому рандомізованому багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефект довготривалої терапії ацетилцистеїном з метою профілактики грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). 262 пацієнтам, з яких 78 % були віком понад 65 років, а 62 % мали супутні нереспіраторні хронічні захворювання, призначали ацетилцистеїн у дозі 600 мг двічі на добу впродовж 6 місяців. Автори засвідчили зменшення частоти, ступеню тяжкості та тривалості епізодів респіраторної вірусної інфекції. Серед пацієнтів, які приймали ацетилцистеїн, симптоми інфекції були суттєво менш вираженими, ніж у групі плацебо. Дослідники відзначили нормалізацію імунної відповіді у пацієнтів з групи ацетилцистеїну за впливом на клітинну ланку імунітету. Отже, за висновком дослідників, тривалий прийом ацетилцистеїну в зимовий період зменшував тяжкість перебігу грипу/ ГРВІ, особливо у пацієнтів із груп ризику, хоча й не попереджав виникнення грипу.

Цікаво, що як і у випадку із антибіотиками, ацетилцистеїн здатний також потенціювати ефект противірусної терапії. Так у своєму клінічному спостереженні Lai K. Y. з колегами повідомили про швидке покращання стану у пацієнта із септичним шоком на тлі грипу А (H1N1), якому проводили комбіновану терапію осельтамівіром з ацетилцистеїном у високій дозі — 100 мг/кг на добу [16].

Найчастіше ацетилцистеїн як у амбулаторній практиці, так і в умовах стаціонару, застосовують всередину. Втім, практикуючому лікарю не варто нехтувати також лікарськими формами для інгаляційного та перентерального введення. Існують клінічні ситуації, коли пероральне введення лікарського засобу є неможливим. Зокрема, парентеральне введення ацетилцистеїну є пріоритетним у випадках перебування пацієнта у комі, при проведенні ШВЛ, необхідності отримати швидкий ефект під час отруєння парацетамолом або важкими металами.

В Україні зареєстровано препарат Інгаміст — ацетилцистеїн у формі для інгаляційного/парентерального

Таблиця

Дані рандомізованих плацебо-контрольованих сліпих досліджень ефективності внутрішньовенного N-ацетилцистеїну в разі септичного шоку з гострим респіраторним дистрес-синдромом (Cranshaw J., Evans T.W., 2002)

Автори, рік	n	Режим призначення Нацетилцистеїну	Результати
Ortolani O. et al., 2000	30	75 мг/кг/добу упродовж 5 днів	Зниження летальності удвічі через 10 днів від початку лікування
Bernard G. R. et al., 1997	48	70 мг/кг кожні 8 год, усього 30 вливань	Нормалізація сироваткової концентрації глутатіону
Domineghetti G. et al., 1997	42	190 мг/кг/добу упродовж 3 днів	Достовірних відмінностей у летальності та оксигенації порівняно з плацебо не виявлено
Suter P. M. et al., 1994	61	40 мг/кг/добу упродовж 3 днів	Покращилася оксигенація, зменшилися тяжкість ураження легень і тривалість механічної вентиляції. Летальність залишилася без змін
Jepsen S et al., 1992	66	150 мг/кг упродовж 30 хв, згодом 20 мг/кг/год упродовж 7 днів	Достовірних відмінностей порівняно з плацебо не виявлено
Bernard G. R. et al., 1991	30	150 мг/кг 30 хв, згодом 24 мг/кг кожні 4 год упродовж 3 днів	Транзиторне покращення легеневої функції, зменшення легеневого судинного опору та поліпшення рентгенологічної картини. Нормалізація сироваткової концентрації глутатіону

застосування виробництва вітчизняної фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм». Препарат показаний при гострих і хронічних захворюваннях органів дихання, які супроводжуються підвищенням утворенням мокрот. Внутрішньовенно лікарський засіб вводиться повільно краплинно у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Дорослим пацієнтам застосовують по 1 ампулі 300 мг 1–2 рази на добу. Після внутрішньовенного введення 600 мг ацетилцистеїну максимальна концентрація у плазмі крові становить 300 ммоль/л, період напіввиведення з плазми крові — 2 години. Загальний кліренс — 0,21 л/год/кг, а об'єм розподілу при плато — 0,34 л/кг. Ацетилцистеїн проникає у міжклітинний простір, переважно розподіляється у печінці, нирках, легенях, бронхіальному секреті. Ацетилцистеїн та його метаболіти виводяться в основному нирками (Інструкція до препарату Інгаміст, Державний реєстр лікарських засобів України. <http://www.drlz.com.ua/>).

Повідомлення про ефективне застосування парентеральної форми ацетилцистеїну надходять із різних країн світу. Так у липні 2020 в журналі «Клінічна імунологія» опублікований цікавий клінічний випадок COVID-19 із США у пацієнта із дефіцитом глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (Г6ФД) та гемолітичною анемією. Перебіг захворювання супроводжувався прогресуючою дихальною недостатністю, яка вимагала проведення оксигенотерапії на початку захворювання, з подальшим переводом пацієнта на ШВЛ та екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО) [17]. Стартова терапія включала в себе гідроксихлорохін 400 мг на добу. На 5-й день перебування в стаціонарі стан хворого драматично погіршився: прогресувала гіпоксемія та розвинувся значний гемоліз. Враховуючи прооксидантні властивості хлорохіну та глибоке порушення в системі глутатіону на фоні дефіциту Г6ФД, що і призвело до виникнення гемолітичних порушень, паралельно із посиленням респіраторної підтримки була розпочата терапія ацетилцистеїном у дозі 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно. Стан пацієнта покращився після 14 діб перебування на ЕКМО і, врешті, він був виписаний для подальшої реабілітації. Успішне застосування ацетилцистеїну спонукало авторів публіка-

ції застосувати препарат у комплексному лікуванні ще 9 пацієнтів із COVID-19 вже без дефіциту Г6ФВ, які потребували проведення ЕКМО. Така терапія сприяла отриманню позитивного клінічного ефекту, що супроводжувався також значним зниженням рівнів маркерів системного запалення (С-РП та ферритин). Не зважаючи на те, що ці клінічні спостереження є досить обмеженими за кількістю, до того ж практично всі випадки супроводжувались застосуванням системних кортикостероїдів, які спричиняють потужний протизапальний ефект, автори роблять висновок про доцільність призначення парентерального ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів із COVID-19 тяжкого перебігу.

Ацетилцистеїн продемонстрував здатність пригнічувати NLRP3-інфламасомний запальний процес *in vitro* та зменшувати концентрацію TNF- α *n vivo*. [18]. Вчені виявили здатність ацетилцистеїну розривати дисульфідні зв'язки у молекулі ангіотензин перетворюючого ферменту (АПФ2), який виступає у ролі рецептору SARS-CoV-2 на поверхні клітин респіраторного тракту, лімфоцитів, макрофагів, гепатоцитів та інших клітин [19]. Враховуючи вплив на синтез глутатіону та пригнічення реплікації вірусів, у своєму огляді Poo F. L. із співавторами вказують на потенціальну ефективність ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів із COVID-19 [20].

Потенційно фатальним ускладненням для пацієнта з COVID-19 є ГРДС, рівень смертності при якому перевищує 40 %. [21]. ГРДС зумовлений процесом дифузного альвеолярного пошкодження, у патогенезі якого велике значення мають утворення активних форм кисню та перекисне окислення ліпідів. В той же час призначення ацетилцистеїну виступає одним із дієвих способів зменшення вільнорадикального пошкодження альвеолоцитів та їх базальної мембрани. У таблиці представлені дані рандомізованих плацебо-контрольованих сліпих досліджень ефективності внутрішньовенного N-ацетилцистеїну в разі септичного шоку з ГРДС.

Огляд 8 рандомізованих контрольованих досліджень з охопленням 289 пацієнтів з ГРДС, проведений китайськими дослідниками, виявив, що попри відсутність переваг щодо зменшення летальності, реєструва-

лося скорочення тривалості перебування пацієнтів у відділенні реанімації, комплексне лікування яких включало ацетилцистеїн [22].

Цікавим підходом до фармакотерапії є спроба спільного використання ацетилцистеїну, оксиду азоту, міді та інших речовин в комбінації з противірусними препаратами, такими, як ремдесивір, у пацієнтів з COVID-19 [23]. З метою корекції імунної відповіді де-які автори пропонують поєднувати ацетилцистеїн з аскорбіновою кислотою, цинком та вітаміном D [24].

Таким чином, результати лабораторних і окремих клінічних спостережень вказують на потенційну ефективність ацетилцистеїну у пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Це обумовлено цілим рядом позитивних фармакодинамічних ефектів даного препарату. Проте дані клінічних досліджень є досить неоднорідними: бракує великих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, результати яких формують фундамент доказової медицини в наш час [25].

Наведений нижче клінічний випадок якнайкраще, з нашої точки зору, ілюструє можливості патогенетичної терапії пацієнтів із COVID-19 асоційованою негоспітальною пневмонією з парентеральним застосуванням ацетилцистеїну в сьогодинішніх реаліях державної медичної служби України.

Клінічний випадок

Хворий К., 46 років госпіталізований до перепрофільованого в інфекційне відділення терапії центральної районної лікарні 19.06.20. Раніше на диспансерному обліку хворий не перебував, супутньої патології та шкідливих звичок не мав.

На час госпіталізації хворий скаржився на загальну слабкість, ломоту в тілі, підвищення температури тіла до 37,5 °С, помірну задишку при фізичному навантаженні та сухий кашель. Захворів 16.06.20, коли з'явилися загальна слабкість, підвищення температури тіла до 37,4 °С. Контакт з інфекційними хворими заперечував. 17.06.20 загальний стан погіршився: наростала слабкість, температура тіла підвищилась до 38 °С. Хворий звернувся до сімейного лікаря; було взято мазок із зів та носа для ПЛР-дослідження на SARS-CoV-2. Призначено азитроміцин 500 мг на добу. 19.06.20 з'явилась задишка, на фоні прийому парацетамолу 500 мг температура не знижувалась. Пацієнт викликав бригаду «швидкої допомоги», та був доставлений до лікарні.

Об'єктивно: стан середнього ступеню важкості. Свідомість збережена, орієнтований у часі та просторі. Індекс маси тіла 26,6 кг/м². Шкіряні покрови без змін, слизові оболонки блідо-рожевого кольору, вологі. Периферичні лімфовузли не збільшені. Периферичні набряки відсутні. Зів помірно гіперемований. Язик вологий, у кореня — білий наліт. Грудна клітина: візуально додаткова мускулатура в акті дихання участі не бере, частота дихання 20 в 1 хвилину. SpO₂ у спокої — 94 %. Перкуторно — притуплення легеневого тону в зоні проєкції середньої та нижньої часток правої та нижньої частки лівої легені. Аускультативно реєструвалось послаблення везикулярного дихання та вологі дрібно-пухирчасті хрипи в нижніх відділах обох легень. Серце:

межі абсолютної та відносної тупості перкуторно не змінені, тони приглушені, ритмічні, АТ 130/80 мм рт. ст., ЧСС 100 на 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка: нижня межа біля краю реберної дуги. Симптомів подразнення очеревини не виявлено. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Менінгеальні симптоми відсутні. Фізіологічні відправлення не порушені.

Дані лабораторних та інструментальних методів обстеження ПЛР SARS-CoV-2 — позитивний.

За даними КТ ОГП від 23.06 2020, пневматизація обох легень субтотально знижена за рахунок ділянок ущільнення паренхіми по типу «матового скла» зливного характеру, в базальних відділах легень білатерально — ділянки консолідації паренхіми; вільної рідини у плевральних порожнинах немає; структури межистіння не змінені (рис. 2, ліворуч).

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $12,0 \times 10^9/\text{л}$; еритроцити — $3,86 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобін — 123 г/л; ШОЕ — 62 мм/год, лейкоцитарна формула без змін.

У загальному аналізі сечі виявлено дріжджові гриби (++)

Біохімічний аналіз крові: АЛТ — 44,5 Од/л; амілаза — 164,1 Од/л; АСТ — 32,5 Од/л; креатинін — 80,01 мкмоль/л; сечовина — 9,54 ммоль/л; загальний білірубін — 13,6 мкмоль/л; глюкоза — 2,4 ммоль/л, загальний білок — 58,0 г/л; С-РБ (++++); Д-димер — 12000 од.

ЕКГ: синусова тахікардія.

Діагноз: COVID-19, тяжкий перебіг. Негоспітальна пневмонія, III клінічна група, двобічне полісегментарне ураження легень, ЛН III ст.

Стартова терапія включала призначення оселтамівіру 75 мг двічі на добу, азитроміцину 500 мг 1 раз на добу, амоксициліну клавуланату 1,2 г на 200 мл фізіологічного розчину двічі на добу внутрішньовенно краплино. Додатково вводили Інгаміст® 3 мл двічі на добу внутрішньовенно, Інфулган 100 мл 2–3 рази на добу внутрішньовенно при температурі тіла понад 38 °С, Реосорбілакт 400 мл на добу внутрішньовенно краплино, еноксапарин 0,4 мл на добу підшкірно, а також застосовували омепразол, дротаверин, пробіотик всередину.

На фоні лікування стан хворого погіршувався, наростала задишка, збільшувалась інтенсивність кашлю, SpO₂ — 90 %. Розпочато оксигенотерапію. Проте, АТ було на рівні 90–80/50 мм рт. ст., ЧСС — 100–120 на хвилину, SpO₂ — 88–86 % на фоні інсуфляції O₂, температура тіла — 37,5–38 °С. Аускультативно в легенях дихання дифузно послаблене, над усією поверхнею — вологі дрібнопухирчасті хрипи.

Враховуючи негативну клінічну динаміку після огляду реаніматологом пацієнта переведено до реанімаційного відділення. Стан пацієнта оцінювався як стабільно важкий; вирішено штучну вентиляцію легень не проводити, натомість застосовувалася високопоточна оксигенотерапія з використанням *full face* маски. Проведено корекцію фармакотерапії, а саме замість амоксицилін клавуланату призначено меропенем 1000 мг тричі на добу внутрішньовенно, дексаметазон 8 мг на добу внутрішньовенно. А також призначено L-орнітин-L-аспартат, триметилгідразин. Терапію Інгамістом продовжено до 15 днів.

При спробах припинення оксигенотерапії стрімко

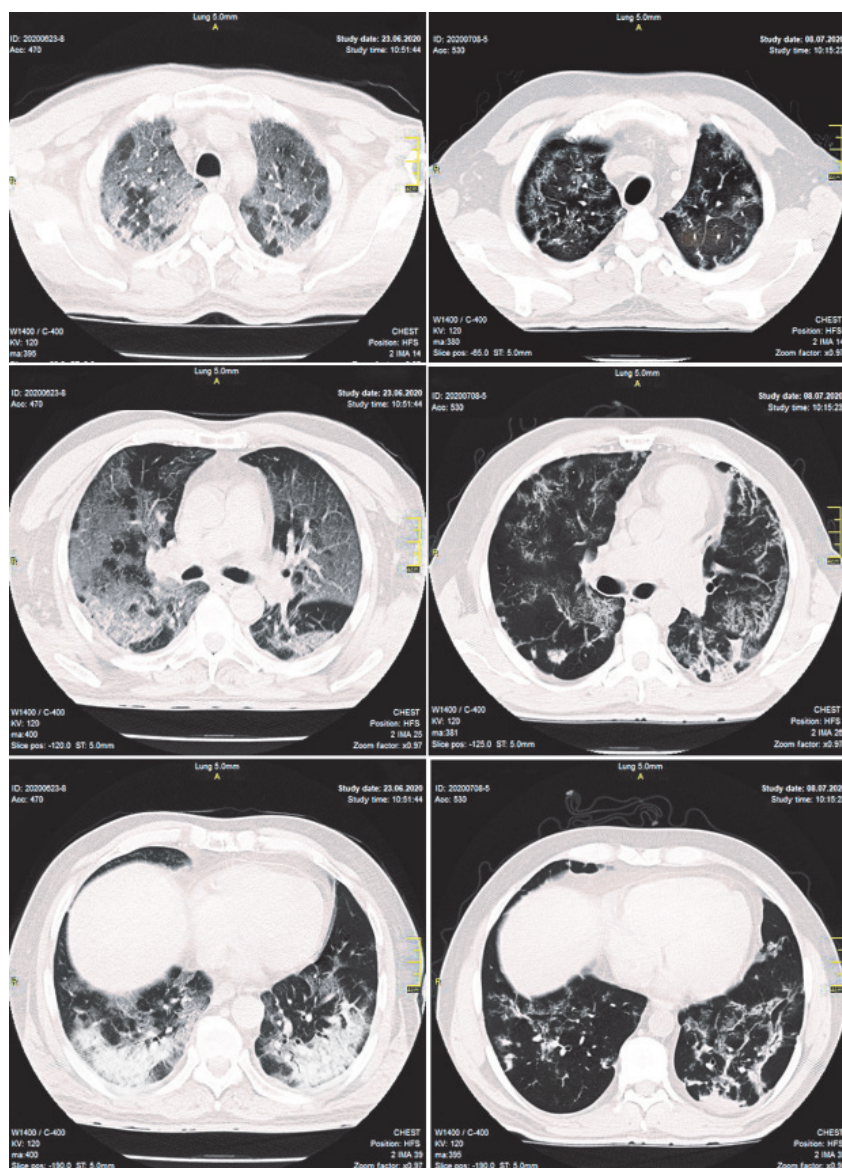


Рис. 2. КТ ОГП пацієнта К.: зрізи на рівні рукоятки груднини (верхні відділи легень), проксимальних відділів головних бронхів та базальних сегментів; ліворуч — від 23.06.20, праворуч — від 08.07.20

наростала задишка, та знижувався показник сатурації. З 01.07.20 додано Інгаміст 3,0 інгаляційно на фізіологічному розчині через небулайзер, Лефлоцин 750 мг один раз на добу внутрішньовенно.

Проводили моніторинг лабораторних показників (тривалий час зберігалися лейкоцитоз, збільшення ШОЕ до 65–50 мм/год, рівень АЛТ і АСТ підвищувався в 2,5–3 рази, Д-димеру — до 10000–8000 од), повторний ПЛР-тест був позитивний.

Покращення стану пацієнта зареєстровано з 05.07.20, що проявлялося зменшенням задишки та кашлю, стабілізацією гемодинаміки, нормалізацією температури тіла, збільшенням періодів часу без кисневої підтримки. 08.07.20 проведено КТ-ОГК: пневматизація легень значно підвищилася за рахунок зменшення ділянок «матового скла», розсмоктування (праворуч) і зменшення (зліва) ділянок консолідації паренхіми (рис. 2, праворуч).

В контрольних лабораторних дослідженнях поступово реєстрували нормалізацію показників; ПЛР-тест від

23.07.20 — негативний.

28.07.20 пацієнта виписано зі стаціонару під нагляд сімейного лікаря з рекомендаціями контрольного рентгенологічного дослідження легень через 4 тижні.

Висновок

Результати експериментальних досліджень і окремих клінічних спостережень, в тому числі і наведений вище клінічний випадок, указують на потенційну ефективність ацетилцистеїну в лікуванні пацієнтів із COVID19. Це зумовлено цілою низкою позитивних фармакодинамічних ефектів зазначеного препарату. Проте дані клінічних досліджень є досить неоднорідними: бракує великих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, результати котрих формують фундамент доказової медицини в наш час.

Відаючи належне високій професійній кваліфікації, незаперечному сумлінню та безкомпромісній готовності до самопожертви українських лікарів, необ-

хідно зауважити, що незадовільні економічні умови, в яких перебувають наші лікувальні заклади, не дають можливості в багатьох випадках тяжкого перебігу пневмонії провести ранню етіологічну діагностику (бакпосіви біологічного матеріалу з виділенням культури і дослідженням чутливості до антимікробних хіміопрепаратів), своєчасно застосувати сучасні променеві методи інструментальної діагностики, моніторувати газовий склад крові та динаміку маркерів системної запальної відповіді в процесі лікування, що подекуди може бути причиною терапевтичних невдач.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventive agent during a phase I trial. Pendyala L, Creaven PJ *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(3):245–251.
2. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(3–4):145–155. doi:10.1016/s0753-3322(03)00043-x
3. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacology & Therapeutics.* 2014;141(2):150–159.
4. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal.* 2020;34:13185–13193.
5. Cao M, Zhang D, Wang Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>
6. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2014;18(19):2942–2948.
7. Tasneem U, Yasin N, Qasim M, et al. Biofilm producing bacteria: A serious threat to public health in developing countries. *J Food Sci Nutr.* 2018;1(2):25–31.
8. Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Zarinfar N, et al. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Medical gas Research.* 2018;8(1):19–23. DOI: 10.4103/2045-9912.229599.
9. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem. Pharmacol.* 2009;79:413–420.
10. Saito T, Tanaka M, Yamaguchi I. Effect of brefeldin A on influenza A virus-induced apoptosis in vitro. *J. Vet. Med. Sci.* 1996;58:1137–1139.
11. Lin C, Zimmer SG, Lu Z, et al. The involvement of a stress-activated pathway in equine influenza virus-mediated apoptosis. *Virology.* 2001;287:202–213.
12. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, et al. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007;20:349–354.
13. Ungheri D, Pisani C, Sanson G, et al. Protective effect of N-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2000;13:123–128.
14. Ghezzi P, Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2004;17:99–102.
15. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1535–1541.
16. Lai KY, Ng WY, Osburga Chan PK, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2010;152:687–688.
17. Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 2020;219:108544. doi:10.1016/j.clim.2020.108544.
18. Madu IG, Belouard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology.* 2009;393(2):265–271.
19. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science.* 2020;368:630–633. eabb7269.
20. Poe FL, Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;143:109862. doi:10.1016/j.mehy.2020.109862.
21. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;7:CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
22. Xin Lu, et al. N-acetylcysteine for adults with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 2019;26(5):288–298.
23. Andri Andreou, et al. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo.* 2020;34(3):1567–1588. doi: 10.21873/invivo.11946.
24. Bauer SR, Kapoor A, Rath M, Thomas SA. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc046>
25. van Hecke O, Lee J. N-acetylcysteine: A rapid review of the evidence for effectiveness in treating COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/n-acetylcysteine-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid-19>

Унікальність молекули ацетилцистеїну пов'язана з його швидким муколітичним, потужним антиоксидантним, дезінтоксикаційним ефектами, здатністю підвищувати ефективність антиінфекційних засобів шляхом покращення їх проникності та подолання захисних механізмів патогенної флори. Все це зумовлює необхідність проведення більш глибоких досліджень з метою чіткого визначення місця даного препарату в схемах комплексного лікування пацієнтів із інфекціями нижніх дихальних шляхів в цілому та коронавірусної хвороби, викликаній вірусом SARS-CoV-2, зокрема.

REFERENCES

1. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventive agent during a phase I trial. Pendyala L, Creaven PJ *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(3):245–251.
2. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(3–4):145–155. doi:10.1016/s0753-3322(03)00043-x
3. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacology & Therapeutics.* 2014;141(2):150–159.
4. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal.* 2020;34:13185–13193.
5. Cao M, Zhang D, Wang Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20030395>
6. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2014;18(19):2942–2948.
7. Tasneem U, Yasin N, Qasim M, et al. Biofilm producing bacteria: A serious threat to public health in developing countries. *J Food Sci Nutr.* 2018;1(2):25–31.
8. Sharafkhan M, Abdolrazaghnejad A, Zarinfar N, et al. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Medical gas Research.* 2018;8(1):19–23. DOI: 10.4103/2045-9912.229599.
9. Geiler J, Michaelis M, Naczek P, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem. Pharmacol.* 2009;79:413–420.
10. Saito T, Tanaka M, Yamaguchi I. Effect of brefeldin A on influenza A virus-induced apoptosis in vitro. *J. Vet. Med. Sci.* 1996;58:1137–1139.
11. Lin C, Zimmer SG, Lu Z, et al. The involvement of a stress-activated pathway in equine influenza virus-mediated apoptosis. *Virology.* 2001;287:202–213.
12. Garozzo A, Tempera G, Ungheri D, et al. N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007;20:349–354.
13. Ungheri D, Pisani C, Sanson G, et al. Protective effect of N-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2000;13:123–128.
14. Ghezzi P, Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2004;17:99–102.
15. De Flora S, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 1997;10:1535–1541.
16. Lai KY, Ng WY, Osburga Chan PK, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel influenza pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2010;152:687–688.
17. Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 2020;219:108544. doi:10.1016/j.clim.2020.108544.
18. Madu IG, Belouard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology.* 2009;393(2):265–271.
19. Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science.* 2020;368:630–633. eabb7269.
20. Poe FL, Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;143:109862. doi:10.1016/j.mehy.2020.109862.
21. Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019;7:CD004477. DOI: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
22. Xin Lu, et al. N-acetylcysteine for adults with acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 2019;26(5):288–298.
23. Andri Andreou, et al. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo.* 2020;34(3):1567–1588. doi: 10.21873/invivo.11946.
24. Bauer SR, Kapoor A, Rath M, Thomas SA. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc046>
25. van Hecke O, Lee J. N-acetylcysteine: A rapid review of the evidence for effectiveness in treating COVID-19. 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/n-acetylcysteine-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid-19>