DOI: 0.31636/prmd.v4i1.1

Високодозна терапія N-ацетилцистеїном у лікуванні пневмонії

Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А., Бабіна Ю. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. У статті представлено сучасні дані застосування N-ацетилцистеїну у лікуванні інфекційних патологій дихальних шляхів у практиці лікаря. Описано його антиоксидантні, муколітичні, протизапальні, пульмопротекторні та антитоксичні властивості. Зроблено акцент на антиоксидантних властивостях N-ацетилцистеїну, що виражені при його застосуванні у високих дозах від 1200 мг/добу та більше. У роботі проаналізовано літературу щодо дослідження використання високих доз N-ацетилцистеїну в лікуванні пневмонії, муковісцидозу, ХОЗЛ, ГРДС, проаналізовано вплив N-ацетилцистеїну на окремі фактори ризику тяжкого перебігу пневмонії. Враховуючи епідеміологічну ситуацію у всьому світі, дослідження антиоксидантних властивостей N-ацетилцистеїну при лікуванні пневмонії, зокрема ускладненої COVID-19, є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: COVID-19, N-ацетилцистеїн, пневмонія.

Вступ

Пневмонія вже майже два століття визнається найпоширенішим та потенційно смертельним захворюванням. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), у доантибіотичну еру рівень смертності становив до 95–98%; понад 80 відсотків випадків були спричинені *Streptococcus pneumoniae* [1]. Нині поточні оцінки для США складають 4 мільйони випадків щороку, рівень випадків захворюваності на пневмонію складає 12 на 1000 дорослих на рік, близько 600 000 госпіталізацій на рік та річна вартість витрат на лікування 23 мільярди доларів [2]. Пневмонія є шостою причиною смерті в США та найпоширенішою причиною смерті через інфекційні захворювання [3]. Згідно з даними офіційної статистики МОЗ, в Україні захворюваність дорослих на пневмонію складає 519,7 на 100 тис. на-

селення, летальність – 10,3 на 100 тис. населення [4]. Проте, враховуючи складну епідеміологічну ситуацію на сьогодні, можна вважати, що ці показники не повною мірою відображають рівень справжньої захворюваності та смертності.

Незважаючи на значний прогрес у виявленні нових мікробних збудників та протимікробних препаратів, сьогодні все ще залишаються суперечливими питання діагностичної оцінки й терапевтичного лікування пневмонії. Неефективність лікування зумовлена як зростанням антибіотикорезистентності збудників пневмонії [5], так і вірусною етіологією пневмонії [6].

Більшість сучасних наукових досліджень присвячені вивченню етіології пневмонії та пошуку нових ефективних антибактеріальних препаратів і їх ком-

бінацій. Проте ад'ювантна терапія також має велике значення в лікуванні пневмонії, особливо тяжкого перебігу, і може позитивно впливати на результат. Механізми дії ад'ювантних препаратів спрямовані не на етіологічні фактори, а на окремі ланки патогенезу [8]. Важливою патогенетичною ланкою несприятливого перебігу і прогнозу при пневмоніях є розвиток окисного стресу та рання гіперактивація продукції цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8, ФНП- α , фактор активації тромбоцитів) на тлі депресії маркерів клітинно-опосередкованого імунного захисту (ІЛ-2, інтерферонів), що спричиняє різке зростання концентрації кисневих радикалів і оксиду азоту, сприяє переважанню процесів апоптозу над маркерами активації. Це, у свою чергу, призводить до пошкодження клітинних структур, змін паренхіми легень (відкладення фібрину, аж до організації нееластичних фіброblastів, які інфільтрують плевру, дихальні шляхи та саму паренхіму легень), що веде до гіпоксії тканин і органів, їх дисфункції з розвитком фатальних порушень життєдіяльності [7–8]. Найбільш вивченим антиоксидантним препаратом є N-ацетилцистеїн (НАЦЦ), ефективність якого доведена при хронічних (ХОЗЛ, ІЛФ) і гострих захворюваннях респіраторної системи (ГРЗ, ГРДС), отруєнні ацетамінофеном, рентгеноконтрастній нефропатії та інших захворюваннях [9].

Мета роботи

Проаналізувати дослідження антиоксидантних властивостей N-ацетилцистеїну при його застосуванні у високих дозах – 1200 і більше міліграмів на добу, в лікуванні пневмонії у вітчизняних та зарубіжних джерелах. Дослідити вплив N-ацетилцистеїну на окремі фактори ризику затяжного перебігу пневмонії.

Основні властивості ацетилцистеїну

N-ацетилцистеїн (НАЦЦ), ацетильований варіант амінокислоти L-цистеїну (молекулярна формула $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NHCOCH}_3)$) є універсальним, доступним і багатофункціональним препаратом, який Всесвітня організація охорони здоров'я включила до Переліку життєво необхідних лікарських засобів (WHO 2017) [14]. НАЦЦ використовується протягом десятиліть як допоміжна терапія при патології респіраторної системи, завдяки своїм муколітичним властивостям [1]. НАЦЦ також має антиоксидантну та проглатативну (pro-GSH) дію, яка підтримує його терапевтичне використання у пацієнтів з окислювальним стресом [2]. Завдяки своїм клінічним властивостям НАЦЦ включають у лікування передозування ацетамінофену (парацетамолу), хронічної обструктивної хвороби легень, ідіопатичного фіброзу легень, контрастної нефропатії

та грипозної пневмонії [3, 4]. У багатьох іноземних дослідженнях НАЦЦ описували також як хелатуючий агент, зокрема метилртуті, попередника глутамату та донора метилу, що дозволяє перетворювати гомоцистеїн у метіонін [5–7]. Як наслідок, рекомендовано введення НАЦЦ для лікування інтоксикації метилртуттю, серцево-судинних захворювань та психічних захворювань [5–8].

У серії досліджень було розглянуто, що НАЦЦ має прямий протівірусний ефект, знижує рівень прозапальних цитокінів та є антиапоптичним [11, 13–17, 19–22]. Також повідомлялося про пригнічення вироблення муцину та вплив на імунні відповіді В- і Т-клітин [10, 11, 19]. Однак, хоча потужний ефект НАЦЦ описаний у кількох типах грипозної інфекції, його ефективність виявилась обмеженою для деяких штамів вірусу [12].

Перше клінічне застосування НАЦЦ було пов'язане з його муколітичними властивостями [1]. НАЦЦ – це тіолова сполука з вільною сульфгідрильною групою. Завдяки своїй сульфгідрильній частині, НАЦЦ здатний розщеплювати дисульфідні зв'язки в глікопротеїнах слизу, що пояснюється його “муколітичними” властивостями [23, 24]. Ці реакції взаємодії тіолдисульфиду можуть відбуватися спонтанно або каталізуватися тіолтрансферазами [25, 26]. Крім основного, муколітичного ефекту, при його використанні спостерігається зменшення деструктивних процесів у циліарному епітелії ураженого бронхіального дерева, в результаті чого не збільшується об'єм утвореного слизу, на фоні запального процесу відновлюється секреторна здатність уражених бокалоподібних клітин бронхів та підвищується мукоциліарний кліренс [34]. Здебільшого застосовується як допоміжна терапія у хворих на муковісцидоз та хронічні обструктивні захворювання легень [24, 27].

Недавні дані свідчать про те, що значна частина позитивного впливу НАЦЦ на лікування респіраторних патологій пов'язана з прямими та непрямими антиоксидантними ефектами [23].

Його антиоксидантна дія зумовлена наявністю SH-групи, здатної нейтралізувати вільні радикали [4]. Причому N-ацетилцистеїн проявляє виражений антиокислювальний ефект навіть у низьких концентраціях. Очевидно, це відбувається не тільки на біохімічному, але й на біологічному рівні [10]. Так, у 1989 р. О.Т. Aguoma et al. при вивченні *in vivo* та *in vitro* ацетилцистеїну виявили його неспецифічну активність у нейтралізації різних вільнорадикальних груп [11], що особливо важливо у літніх хворих, для яких характерні активація окислювальних процесів і зниження антиоксидантної активності сироватки крові.

Добре відомо, що запальні захворювання легень характеризуються різким посиленням окислювальних

процесів у легеневій тканині. Оксидативний стрес вносить додатковий внесок у пошкодження бронхів і паренхіми легень, призводить до змін локальної імунної відповіді й підвищує ризик інфекції. N-ацетилцистеїн захищає клітини від впливу вільних радикалів як шляхом прямої реакції з ними, так і поставляючи цистеїн для синтезу глутатіону. Деякі дослідники вважають, що саме другий механізм дії препарату найважливіший [10].

Зниження вмісту глутатіону супроводжується порушенням функції сурфактанту і посиленням активності прозапальних цитокінів. У нормі внутрішньоклітинний глутатіон пригнічує вироблення медіаторів запалення і чинить перешкоди прямому пошкодженню легеневої тканини під впливом вільнорадикальних реакцій. Існують дані, що застосування N-ацетилцистеїну за рахунок його антиоксидантних властивостей знижує частоту загострень ХОЗЛ [12]. Це має значення для пацієнтів з частими загостреннями (рівень доказовості B). Однак у зв'язку з відсутністю до останнього часу багатоцентрових рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих досліджень практично всі сучасні міжнародні та національні настанови з діагностики та лікування ХОЗЛ не рекомендують для обов'язкового лікування муколітичні препарати (рівень доказовості D).

За рахунок пригнічення утворення вільних радикалів і активних кисневмісних речовин, відповідальних за розвиток запалення в легеневій тканині, N-ацетилцистеїн має також протизапальну дію [10–13].

N-ацетилцистеїн захищає $\alpha 1$ -антитрипсин (інгібітор еластази) від інактивації HOCl – окислювача, що виробляється мієлопероксидазою активних фагоцитів. Таким чином реалізується його пневмопротекторна дія [10].

Італійські вчені вивчали роль N-ацетилцистеїну у впливі на мікробні біоплівки [20]. При призначенні препарату в поєднанні з антибіотиками різних груп було продемонстровано проникність препарату до найглибших шарів біоплівок, ерадикацію зрілих біоплівок та інгібування формування нових. Було зроблено висновок, що подальше вивчення N-ацетилцистеїну має перспективи у профілактиці антибіотикорезистентності.

Застосування N-ацетилцистеїну активно вивчають та практикують у лікуванні хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). Так, у роботі D. Stav, M. Raz (2009) [21] представлено застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200 мг/добу з метою вивчення впливу препарату на функціональну здатність легень у спокої та після фізичного навантаження. Згідно з результатами, ємкість вдиху (IC) та форсована життєва ємкість легень (FVC) були вищими, особливо після фізичних вправ після лікування НАЦЦ, порівняно з використанням плацебо. Крім того, аналогічним чином зменшувалася зв'язок залишкового об'єму із загальною ємні-

стю легень і час витривалості був довшим після лікування НАЦЦ порівняно з плацебо [21].

За даними іноземної літератури, високодозовий НАЦЦ – це новий перспективний препарат для пригнічення окисного стресу та надмірного запалення в дихальних шляхах, особливо у хворих з муковісцидозом. Так, при вивченні фази II щодо безпеки та ефективності високих доз N-ацетилцистеїну у пацієнтів з муковісцидозом було проведено ряд досліджень, щоб перевірити безпеку та ефективність 12-тижневої терапії з низькими дозами (700 мг/день) або високими дозами (2800 мг/день) НАЦЦ. Результати включали показники безпеки та клінічні показники, показники запалення (загальна кількість лейкоцитів, TNF- α , IL-8) в індукованому мокротинні та концентрації позаклітинного глутатіону в індукованій мокроті та крові. Високодозований НАЦЦ був добре переносимим та безпечним препаратом. Високі дози НАЦЦ не змінювали клінічних або запальних показників. Однак позаклітинний глутатіон в індукованому мокротинні, як правило, збільшувався при високих дозах НАЦЦ [22, 23].

Китайськими вченими було проведено масштабне дослідження прийому N-ацетилцистеїну 600 мг двічі на день у хворих на ХОЗЛ протягом року. У групі хворих, які отримували N-ацетилцистеїн, було відзначено зниження частоти загострень ХОЗЛ (1,16 загострення на 1 пацієнта проти 1,49 загострення на 1 пацієнта в групі плацебо); відношення шансів 0,78; $p = 0,0011$). Важливо також, що частота побічних дій N-ацетилцистеїну не перевищувала дій плацебо [24].

У Кокранівській базі даних систематичних оглядів привертає увагу дослідження ефективності та безпеки, співвідношення користі та ризику N-ацетилцистеїну та карбоцистеїну як симптоматичного лікування гострих інфекцій верхніх та нижніх дихальних шляхів у педіатричних пацієнтів без хронічного бронхолегеневого захворювання. У дослідження включали такі електронно-пошукові системи, як CENTRAL (2013, випуск 2), MEDLINE (1966 – 3 лютого, тиждень 2013), EMBASE (1980 – березень 2013), Micromedex (2010), Pascal (1987–2004) та Science Citation Index (1974 – березень 2013). Результати аналізу дозволили зробити висновок, що призначення N-ацетилцистеїну мало хорошу клінічну значимість, препарат знижував частоту й тривалість симптомів ГРВІ, а також дозволений для використання у дітей віком > 2 років [25].

Російськими науковцями була проведена оцінку клінічної ефективності N-ацетилцистеїну (НАЦЦ) у хворих на ранніх стадіях гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Хворим основної групи призначали високі дози НАЦЦ (70 мг/кг маси тіла) у вигляді постійної внутрішньовенної інфузії протягом 10–12 год на добу. У дослідження були включені 37 хворих ГРДС у віці 46

± 8 років (основна причина ГРДС – пневмонія, в т. ч. викликана вірусом грипу А (H1N1)). Так, у хворих з ГРДС, які отримували терапію НАЦЦ, було відзначено швидкий і значний приріст показників $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ порівняно з групою контролю через 1 добу терапії (253 ± 29 vs 178 ± 24 мм рт. ст.; $p = 0,050$), в подальшому відмінність стала ще більш вираженою. У хворих групи НАЦЦ спостерігалися достовірне підвищення серцевого індексу (від $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/хв/м²; $p = 0,034$). У хворих групи НАЦЦ було відзначено тенденцію до меншого терміну респіраторної підтримки і часу перебування хворих у ВАІТ. Також було виявлено тенденцію до зменшення числа випадків синдрому поліорганної недостатності (СПОН) на тлі використання НАЦЦ ($23,1\%$ vs $64,3\%$; $p = 0,077$) [26].

Нова коронавірусна (CoV) хвороба (COVID-19), яка вперше з'явилася в Ухані (Китай) у грудні 2019 року, ефективно поширюється від людини до людини та продовжує інвалідизувати і забирати життя людей по всьому світу. Тому зараз вся світова медична та наукова спільнота активно шукає шляхи подолання пандемії. Швидка реакція наукового співтовариства дозволила описати повний геном SARS-CoV-2, який наразі доступний на платформах біоінформатики [15]. Показано, що ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2) є рецептором, з яким глікопротеїн SARS-CoV-2 (S) може зливатися і таким чином проникати у мембрани клітин [16]. Глікопротеїн SARS-CoV-2 S зв'язується з ACE2, що призводить до зниження експресії ферменту; це генерує накопичення ангіотензину II, який утворюється під дією АПФ. Глікопротеїн SARS-CoV-2 S складається з двох субодиниць: S1, яка полегшує зв'язок вірусу з клітиною хазяїна, та S2, яка сприяє зрощенню вірусної мембрани [17]. Процес злиття залежить від розщеплення глікопротеїну S на багатоосновний ділянку S1/S2, головним чином від активності протеази [18]. Результати *in vitro* демонструють важливу роль цього місця розщеплення для сприяння входження вірусу в клітини легень [18]. Таким чином, пряме інгібування активності протеази або порушення взаємодії між комплексом S1/S2 і цією протеазою є потенційними терапевтичними підходами.

Враховуючи ці дані, європейські дослідники вивчають N-ацетилцистеїн (НАЦЦ) як потенційне лікування та профілактику ГРБІ-CoV-2. Він має дві основні види діяльності: НАЦЦ проявляє муколітичний ефект завдяки своїй вільній сульфгідрильній групі, яка зменшує дисульфідні зв'язки у слизовій глікопротеїновій матриці, тим самим знижуючи в'язкість слизу [19]; та є потужним антиоксидантом, що має прямий вплив на певні види окислювачів та непрямий ефект, оскільки він діє як попередник цистеїну (необхідний для синтезу глутатіону) і здатний відновлювати тіолові пули, які, у свою чергу, регулюють окисно-відновний стан [19].

На сьогодні НАЦЦ вивчають як антиоксидантний препарат для лікування "цитокінової бурі" у пацієнтів з COVID-19-пневмонією. Так, американські дослідники повідомляли, про введення пацієнтам високих доз N-ацетилцистеїну протягом 1 години (до 2 г/добу) та альфа-ліпоєвої кислоти, як нового підходу до блокування NF- κ B, пригнічення "синдрому цитокінової бурі" та респіраторного дистресу у пацієнтів із пневмонією COVID-19 [27]. Дослідження ще тривають.

НАЦЦ був схвалений у США Комісією з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів (FDA) як біологічна активна добавка, яка може допомогти контролювати віруси РНК, включаючи грип та коронавірус [28]. Майже 60-річний досвід профілактики і терапії різноманітних клінічних станів встановив безпеку цього препарату навіть у дуже високих дозах та для тривалого лікування. Американські науковці повідомляють, що застосування препарату – це найшвидша стратегія ефективного та доступного лікування проти COVID-19 до того, як буде доступна вакцина [29]. Препарати, що діють за допомогою різних механізмів дії, такі як НАЦЦ, частіше виявляються ефективними порівняно з препаратами, що мають єдину мішень [30].

Високі дози НАЦЦ для отримання максимального антиоксидантного ефекту

У кількох рандомізованих клінічних дослідженнях призначення високих доз НАЦЦ дозволило прискорити розрешення ГРДС, збільшити індекс оксигенації, поліпшити комплаєнс легень, підвищити серцевий викид і знизити тривалість респіраторної підтримки [31]. Дози НАЦЦ у цих дослідженнях були дуже високими і становили від 40 мг/кг на добу [30] до 480 мг/кг на добу [26]. Однак, незважаючи на вже доведений позитивний ефект НАЦЦ, його використання при ГРДС, як і раніше, є предметом дискусій, оскільки не було продемонстровано його вплив на летальність хворих. Крім того, в деяких дослідженнях при призначенні НАЦЦ його позитивний вплив був відсутній [31]. Такі суперечливі результати ефективності НАЦЦ при ГРДС можуть бути пов'язані з багатьма факторами: різними причинами ГРДС і стадіями, наявністю поліорганної недостатності, до колювання доз і тривалості прийому і, нарешті, навіть генетичними аспектами антиоксидантного захисту [26].

В Україні серед препаратів, які містить N-ацетилцистеїн, добре себе зарекомендував препарат Інгаміст компанії Юрія-Фарм. Згідно інструкції, показаннями до призначення препарату Інгаміст є захворювання органів дихання, що супроводжуються утворенням мокротиння підвищеної в'язкості (гострий і хронічний бронхіт, пневмонія, хронічні обструктивні захворюван-

ня легень, муковісцидоз, бронхіальна астма тощо) [32]. Дія препарату полягає у розрідженні мокротиння завдяки здатності його сульфгідрильних груп N-ацетилцистеїну розривати дисульфідні зв'язки кислих мукополісахаридів мокротиння, що призводить до деполіаризації мукопротеїдів та зменшення в'язкості слизу в дихальних шляхах.

Перевагами Інгамісту над іншими муколітичними препаратами є його активність навіть при наявності гнійного мокротиння. Препарат активує та відновлює рух війок миготливого епітелію слизової оболонки дихальних шляхів. Захищає від пошкодження внаслідок запалення структурних елементів бронхіального дерева та легень (стимулює секрецію сурфактанту; виявляє пневмопротекторну дію; сприяє виведенню активних радикалів (антиоксидативна дія); зменшує запалення слизової оболонки). Володіє антибактеріальним ефектом і здатний руйнувати бактеріальні біоплівки, наявність яких найчастіше призводить до неефективності призначеної етіотропної (антибактеріальної) терапії.

Інгаміст представлений у вигляді розчину для ін'єкцій по 3 мл в ампулі. Може використовуватися як системно, так і інгаляційно через небулайзер. В інгаляційній формі дозволений у педіатрії з 6 років.

При лікуванні бронхолегеневих захворювань Інгаміст застосовують: місцево, в якості інгаляційного препарату: дорослим по 1 ампулі 1–2 рази на добу за призначенням лікаря протягом 5–10 днів, дітям від 6 років – 1 ампула 1–2 рази на добу за призначенням лікаря протягом 5–10 днів.

Ендобронхіальне введення: дорослим та дітям від 6 років – до 1 ампули 1–2 рази на добу.

Системне введення: внутрішньом'язово – по 1 ампулі 300 мг 1–2 рази на добу вводять глибоко внутрішньом'язово. Внутрішньовенне введення – препарат вводиться повільно краплинно у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % розчині глюкози. Дорослим по 1 ампулі 300 мг 1–2 рази на добу.

Препарат запобігає розвитку ускладнень, прискорює одужання, скорочує тривалість загострень, зменшує потребу в антибактеріальній терапії, а в разі застосування Інгамісту з антибактеріальними препаратами підвищує їх ефективність. Окрім того, Інгаміст може зменшувати гепатотоксичну дію парацетамолу, а при одночасному застосуванні з бронхолітиками посилює їх дію [33].

Парентеральний N-ацетилцистеїн увійшов до переліку лікарських засобів, необхідних для виконання заходів, спрямованих на запобігання виникнення і поширення, локалізацію та ліквідацію спалахів, епідемій та пандемій COVID-19 [35].

Висновки

1. Позалікарняна пневмонія – одне з найпоширеніших запальних захворювань у світі, смертність від якого залишається, як і раніше, високою. Неефективність лікування обумовлена як зростанням антибіотикорезистентності збудників пневмонії, так і вірусною етіологією пневмонії.
2. Незважаючи на велику кількість препаратів для лікування інфекційних захворювань дихальних шляхів (пневмонії, ХОЗЛ, ГРДС, муковісцидозу), N-ацетилцистеїн залишається препаратом вибору в патогенетичному лікуванні, враховуючи його антиоксидантні, муколітичні, пневмопротекторні та протизапальні властивості.
3. Переваги та широкий спектр терапевтичної дії N-ацетилцистеїну обґрунтовують доцільність його застосування при гострій, затяжній і хронічній респіраторній патології, що супроводжується утворенням в'язкого мокротиння; при запальних і не-запальних захворюваннях, що формуються в результаті накопичення вільних радикалів і зниження синтезу глутатіону.
4. Інгаміст добре переноситься, має різні форми введення (інгаляційний, ендотрахеальний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий), дозволений у використанні в педіатрії з 6 років.
5. НАЦЦ широко вивчається як препарат патогенетичної терапії при лікуванні COVID-19, враховуючи його прямі та непрямі антиоксидантні властивості.

References

1. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Jul;5(4):938–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>
2. Martin-Loeches I, Torres A, Rinaudo M, Terraneo S, de Rosa F, Ramirez P, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit (ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification of multidrug resistant organisms. *Journal of Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Mar;70(3):213–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.10.004>
3. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 30;373(5):415–27.
4. Kireev IV, et al. Analysis of drug prescriptions for patients with community-acquired pneumonia in the hospital. 2017. Available from: <http://91.234.42.22/bitstream/123456789/12948/1/216-217.pdf>

5. Zubkov MN. Modern problems of resistance of pneumotropic pathogens [Sovremennye problemy rezistentnosti pnevmotropnykh patogenov]. *Pulmonology*; 2007;5:6-14. [In Russian]
6. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral Infection in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Dec;134(6):1141–8. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.08-0888>
7. Semash NA. The use of high doses of K-acetylcysteine in moderate pneumonia [Primenenie vysokih doz K-Acetilcisteina pri srednetyazheloy pnevmonii]. Moscow: Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency of Russia and the Federal State Institution "Central Clinical Military Hospital of the Federal Security Service of the Russian Federation". 2013.3-4. Available from: <http://medical-diss.com/medicina/primenenie-vysokih-doz-n-atsetilt-sisteina-pri-srednetyazheloy-pnevmonii> [In Russian]
8. Markelova EV, Kostyushko AV, Krasnikov VE. Pathogenetic role of disorders in the cytokine system in infectious and inflammatory diseases [Patogeneticheskaya rol' narushenij v sisteme citokinov pri infekcionno-vospalitel'nyh zabolevaniyah]. *Pacific Medical Journal*, 2008, 3 (33). [In Russian]
9. Avdeev SN, Baymakanova GE. COPD and cardiovascular disease: mechanisms of association [HOBL i serdechno-sosudistye zabolevaniya: mekhanizmy associacii]. *Pulmonology*; 2020;1:5-13. [In Russian]
10. Grigorieva NU. Acetylcysteine: Proven Benefits and Future Directions [Acetilcistein: dokazannaya pol'za i perspektivnye napravleniya]. *Russian medical journal. Medical Review*; 2013;21(26):1256-1259. [In Russian]
11. Aruoma OL, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. Elsevier BV; 1989 Jan;6(6):593–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90066-x](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90066-x)
12. Ovcharenko SI. Mucolytic (mucoregulatory) drugs in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [Mukoliticheskie (mukoregulyatornye) preparaty v lechenii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih]. 2002; 10. No. 4: 153-157. [In Russian]
13. Barnes PJ. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *European Respiratory Journal* [Internet]. European Respiratory Society (ERS); 2005 Mar 1;25(3):552–63. Available from: <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00117504>
14. Beketova GV, Soldatova OV. Acetylcysteine: modern possibilities for use in practice of pediatricians and family doctors. SOVREMENNAYA PEDIATRIYA [Internet]. Group of Companies Med Expert, LLC; 2018 Nov 30;(7(95)):69–76. Available from: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.95.69>
15. Jorge-Aarón R-M, Rosa-Ester M-P. N-acetylcysteine as a potential treatment for COVID-19. *Future Microbiology* [Internet]. Future Medicine Ltd; 2020 Jul;15(11):959–62. Available from: <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0074>
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. *Journal of Virology* [Internet]. American Society for Microbiology; 2020 Mar 17;94(7). Available from: <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
17. Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *VirusDisease* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Mar;31(1):13–21. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00571-5>
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell* [Internet]. Elsevier BV; 2020 May;78(4):779–784.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>
19. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radical Research* [Internet]. Informa UK Limited; 2018 May 9;52(7):751–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
20. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Oct 1;18(19):2942-8.
21. Stav D, Raz M. Effect of N-Acetylcysteine on Air Trapping in COPD. *Chest* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Aug;136(2):381–6. Available from: <https://doi.org/10.1378/chest.09-0421>
22. Dauletbaev N, Fischer P, Aulbach B, Gross J, Kusche W, Thyroff-Friesinger U, et al. A phase II study on safety and efficacy of high-dose N-acetylcysteine in patients with cystic fibrosis. *European Journal of Medical Research* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2009 Aug 12;14(8). Available from: <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-8-352>
23. Conrad C, Lymp J, Thompson V, Dunn C, Davies Z, Chatfield B, et al. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: Affects lung function but not sputum inflammation in cystic fibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. *Journal of Cystic Fibrosis* [Internet]. Elsevier BV; 2015 Mar;14(2):219–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.08.008>
24. Zheng J-P, Wen F-Q, Bai C-X, Wan H-Y, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. Elsevier BV; 2014 Mar;2(3):187–94. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(13\)70286-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(13)70286-8)
25. Chalumeau M, Duijvestijn YC. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Wiley; 2013 May 31; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd0003124.pub4>
26. Avdeev SN, et al. High doses of N-acetylcysteine in acute respiratory distress syndrome [Vysokie dozy N-acetilcisteina pri ostrom respiratornom distress-sindrome]. *Pulmonology*; 2010;3:31-38. [In Russian]
27. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respiratory Medicine Case Reports* [Internet]. Elsevier BV; 2020;30:101063. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>
28. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Progress in Cardiovascular Diseases* [Internet]. Elsevier BV; 2020 May;63(3):383–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007>
29. Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe M-A, Powers V, Kakki JJ, et al. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infectious Diseases and Therapy* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2020 May 27;9(3):435–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00303-8>
30. 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* [Internet]. Wiley; 2020 Aug 11;34(10):13185–93. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.202001807>
31. Moradi M, Mojtahedzadeh M, Mandegari A, Soltan-Sharifi MS, Najafi A, Khajavi MR, et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respiratory Medicine* [Internet]. Elsevi-

- er BV; 2009 Mar;103(3):434–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.013>
32. Register of medicines of ukraine. Electronic resource. Available from: <http://www.drlz.kiev.ua>
 33. Yakovleva OO, Pivtorak KV, Fejaga IV. Clinical pharmacology: drugs for the treatment of diseases of the digestive system. Nova Knyha; 2014. [In Ukrainian]
 34. Prokhorov MP. Differential approach to the treatment of cough in children [Dyferentsiyni pidkhd do likuvannia kashliu u ditei]. Immunology and allergology: science and practice. 2015;1:112–118. [In Ukrainian]
 35. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1033-2020-п>

High-dose N-acetylcysteine therapy in the treatment of pneumonia

Dmitriev D. V., Nazarchuk O. A., Babina Yu. M.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. The article presents modern data on the use of N-acetylcysteine in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract in the practice of a physician. Its antioxidant, mucolytic, anti-inflammatory, pulmoprotective and antitoxic properties are described. The emphasis is placed on the antioxidant properties of N-acetylcysteine, which are expressed when used in high doses of 1200 mg/day or more. There is a review of the literature on the use of high doses of N-acetylcysteine in the treatment of pneumonia, cystic fibrosis, COPD, ARDS. The effect of N-acetylcysteine on individual risk factors for prolonged pneumonia is analyzed. Given the epidemiological situation around the world, the antioxidant properties of N-acetylcysteine in the treatment of pneumonia, including complicated COVID-19, are relevant and require further study.

Key words: COVID-19, N-acetylcysteine, pneumonia

Высокодозовая терапия N-ацетилцистеином в лечении пневмонии

Дмитриев Д. В., Назарчук А. А., Бабина Ю. М.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Винница

Резюме. В статье представлены современные данные применения N-ацетилцистеина в лечении инфекционных патологий дыхательных путей в практике врача. Описаны его антиоксидантные, муколитические, противовоспалительные, пульмопротекторные и антитоксические свойства. Сделан акцент на антиоксидантных свойствах N-ацетилцистеина, которые выражены при его применении в высоких дозах от 1200 мг/сутки и более. В работе проанализирована литература по исследованию использования высоких доз N-ацетилцистеина в лечении пневмонии, муковисцидоза, ХОБЛ, ОРДС, проанализировано влияние N-ацетилцистеина на отдельные факторы риска затяжного течения пневмонии. Учитывая эпидемиологическую ситуацию во всем мире, исследования антиоксидантных свойств N-ацетилцистеина при лечении пневмонии, в том числе осложненной COVID-19, являются актуальными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: COVID-19, N-ацетилцистеин, пневмония