COVID-19 і дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази: перспективи застосування альфа-ліпоєвої кислоти

Al-Aamri M. G6PD deficiency in the COVID-19 pandemic: «Ghost within Ghost». Hematol. Oncol. Stem Cell Ther. 2020 Apr 11.

На сьогодні близько 350 млн населення світу страждають на дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ). Доведено, що клітини людини з дефіцитом Г6ФДГ є більш уразливими до інфекцій, зумовлених коронавірусами, ніж клітини з нормальним рівнем цього ферменту. Саме тому ведення таких пацієнтів у час пандемії коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) може бути доволі непростим завданням.

Зважаючи на сучасні умови, виникла потреба в пошуку ефективного лікування COVID-19. Гідроксихлорохін виявився одним із перших препаратів, який почали застосовувати з цією метою. Слід зауважити, що використання гідроксихлорохіну має низку негативних наслідків для організму внаслідок здатності цього засобу посилювати оксидативний стрес і знижувати рівні глутатіону. Цей факт дає змогу припустити, що призначення гідроксихлорохіну особам із дефіцитом Г6ФДГ, інфікованим COVID-19, може призвести до розвитку масивного гемолізу еритроцитів, а отже, до ще тяжчих ускладнень. У цьому контексті привертає увагу дослідження Y.H. Wu та співавт. (2008), у якому було виявлено властивість альфа-ліпоєвої кислоти зменшувати вразливість Г6ФДГ-дефіцитних клітин. Як наслідок, застосування альфа-ліпоєвої кислоти було запропоновано як один із варіантів терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2.

Отже, існує гостра необхідність подальшого вивчення ефективності застосування альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні осіб із дефіцитом Г6ФДГ, інфікованих COVID-19.

Альфа-ліпоєва кислота в комплексній терапії хворих на COVID-19 у критичному стані

Zhong M. et al. A randomized, single-blind, group sequential, active-controlled study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Preprints from medRxiv and bioRxiv. 2020 Apr 21. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність і безпеку застосування альфа-ліпоєвої кислоти в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Методи. Одностороннє сліпе рандомізоване контрольоване дослідження було виконано на базі лікарні Цзіньінтана (м. Ухань, КНР) у період із лютого по березень 2020 року. У випробування було включено 17 пацієнтів із COVID-19 у критичному стані. Випадковим чином вони були розподілені на 2 групи, одна з яких протягом 7 днів отримувала альфа-ліпоєву кислоту в дозі 1200 мг/добу у вигляді внутрішньовенної інфузії 1 раз на день, а інша – плацебо. Крім того, пацієнти кожної групи отримували стандартну терапію. Контроль учасників здійснювався протягом 7 днів лікування, а також до 30-го дня після закінчення курсу терапії. Первинний результат цього дослідження являв собою показник оцінки вираженості органної недостатності (SOFA), вторинний – 30-денну смертність від усіх причин.

Результати. Усього 9 пацієнтів були розподілені до групи плацебо, 8 – до групи, котрій призначали альфа-ліпоєву кислоту. В усіх пацієнтів показники за шкалою SOFA на початку дослідження були аналогічними. Через 7 днів після розпочатого лікування було виявлено зростання показників SOFA від 4,3 до 6,0 балів у пацієнтів групи плацебо та від 3,8 до 4,0 балів у хворих, які застосовували альфа-ліпоєву кислоту (p=0,36). Окрім того, рівень 30-денної смертності від усіх причин був нижчим у групі пацієнтів, які приймали альфа-ліпоєву кислоту (3/8; 37,5%) порівняно з хворими, котрі отримували плацебо (7/9; 77,8%; p=0,09).

Висновки. Додаткове застосування альфа-ліпоєвої кислоти асоціювалося з меншими показниками SOFA та нижчим рівнем 30-денної смертності від усіх причин. Ефективність застосування альфа-ліпоєвої кислоти в тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 може пояснюватися двома аспектами – її антиоксидантним ефектом і протизапальними властивостями. Утім, обмежена кількість учасників дослідження позначилася на достовірності отриманих результатів. Тому для підтвердження ефективності альфа-ліпоєвої кислоти в лікуванні хворих на COVID-19 у критичному стані необхідним є проведення подальших, більш масштабних, досліджень.

Застосування попередників синтезу глутатіону в комплексному лікуванні пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією: огляд 2 клінічних випадків (м. Нью-Йорк, США)

Horowitz R. et al. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. Elsevier. 2020 Apr 21.

Доведено, що ядерний фактор каппа-бі (NF-κB) відіграє ключову роль в організації системної запальної відповіді. Його активація є необхідною для транскрипції генів великої кількості прозапальних цитокінів, дія котрих лежить в основі патогенезу розвитку ГРДС (Bismarck P. et al., 2009). У доклінічних моделях сепсису та гострого ураження легень, індукованих швидким і масивним збільшенням прозапальних цитокінів й інших медіаторів запалення, було виявлено, що пригнічення активації NF-κB сприяло зростанню рівня виживаності таких хворих.

У цьому огляді проаналізовано досвід додаткового застосування попередників глутатіону, а саме N-ацетилцистеїну й альфа-ліпоєвої кислоти, у 2 пацієнтів із задишкою, що розвинулася на тлі пневмонії, пов'язаної з COVID-19, у котрих ефективність попередньо призначеної антибіотикотерапії була неоднозначною. Так, окрім основного лікування, цим хворим було додатково перорально призначено N-ацетилцистеїн у дозі 600 мг двічі на добу й альфа-ліпоєву кислоту в дозі 600 мг двічі на добу. У результаті було виявлено, що така терапія значно зменшувала симптоми задишки та покращувала загальний стан, що було відзначено пацієнтами вже через годину після прийому досліджуваних препаратів.

Результати багатьох досліджень свідчать, що N-ацетилцистеїн та альфа-ліпоєва кислота можуть знижувати передачу сигналів й активність NF-κB. Так, за даними Q. Zhang і співавт. (2018), пероральне призначення N-ацетилцистеїну в дозі від 1200 до 2400 мг/добу у хворих на позагоспітальну пневмонію зменшувало запальне ураження легеневої тканини. Варто також відзначити й раніше опубліковані дані щодо ефективності застосування N-ацетилцистеїну під час лікування пацієнтів із ГРДС. Так, у дослідженні G. Bernard і співавт. (1990) було виявлено, що N-ацетилцистеїну властиво підвищувати рівень глутатіону в плазмі крові й еритроцитах хворих із ГРДС. Окрім того, на тлі такої терапії спостерігалася позитивна динаміка основних клінічних показників, що проявлялася збільшенням насиченості крові киснем, покращенням еластичності легеневої тканини й усуненням набряку легень.

Підкреслено також роль альфа-ліпоєвої кислоти як речовини з потужними антиоксидантними властивостями. Так, у дослідженні W. Zhang і співавт. (2001) альфа-ліпоєва кислота продемонструвала здатність пригнічувати запальні процеси в дихальних шляхах. Окрім того, їй притаманно підвищувати синтез глутатіону та знижувати експресію NF-κB (Shay K. et al., 2009). Цей факт також дає змогу припустити перспективу використання альфа-ліпоєвої кислоти в профілактиці гіперцитокінемії та пов'язаних із нею ускладнень.

Отже, зважаючи на вищенаведені дані, застосування попередників синтезу глутатіону – N-ацетилцистеїну й альфа-ліпоєвої кислоти – може

бути потенційно новим підходом у терапії пацієнтів із COVID-19-асоційованою пневмонією. Це пояснюється здатністю зазначених лікарських засобів блокувати NF-κB і, відповідно, запобігати розвитку цитокінового шторму та ГРДС.

Імовірна ефективність застосування N-ацетилцистеїну в запобіганні розвитку цитокінового шторму та ГРДС у хворих на COVID-19

Assimakopoulos S. N-acetyl-cysteine may prevent COVID-19-associated cytokine storm and acute respiratory distress syndrome. Elsevier. 2020 Apr 22.

Попередній досвід клінічних досліджень свідчить, що в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 може спостерігатися розвиток так званого цитокінового шторму, котрий є ключовою причиною розвитку поліорганної недостатності та зростання смертності. Виникнення цього рідкісного явища насамперед пов'язане зі зростанням рівнів інтерлейкіну (ІЛ) 2, ІЛ-7, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, інтерферон-γ індуцибельного білка-10, моноцитарного хемотаксичного білка-1, макрофагального білка запалення (MIP) 1α та фактора некрозу пухлини (ФНП).

N-ацетилцистеїн є добре вивченим муколітичним засобом, який знайшов широке використання в лікуванні захворювань дихальних шляхів. Він є попередником глутатіону й, окрім відхаркувальної та муколітичної дії, має потужні антиоксидантні властивості. N-ацетилцистеїн може пригнічувати активні форми кисню та, відповідно, запобігати активації важливих редокс-чутливих транскрипційних факторів, а саме NF-κB. Останній координує експресію генів прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП – медіаторів, які відіграють ключову роль у виникненні цитокінового шторму та пов'язаного з ним ГРДС.

Виявлено, що пероральне застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200 мг/добу в комплексному лікуванні патології органів дихання запобігає розвитку загострення хронічного обструктивного захворювання легень (Sanguinetti C., 2015). Окрім того, результати нещодавнього дослідження за участю хворих на позагоспітальну пневмонію свідчать про те, що додаткове застосування такої самої дози N-ацетилцистеїну пригнічувало оксидативний стрес і покращувало імунну відповідь. Слід також відзначити й позитивний терапевтичний вплив при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаний із пригніченням експресії ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП у клітинах альвеолярного типу II, інфікованих вірусом грипу А й В та респіраторно-синцитіальним вірусом (Mata M. et al., 2011).

Результати наведених досліджень дають підстави вважати, що пероральне застосування N-ацетилцистеїну в дозі 1200 мг/добу в стандартному лікуванні пацієнтів із COVID-19 може запобігти розвитку цитокінового шторму та ГРДС. Утім, випробувань, які підтверджували би цю гіпотезу, дотепер не проведено. Це зумовлює гостру необхідність подальшого вивчення ефективності застосування N-ацетилцистеїну у хворих на COVID-19.

Підготувала ***Лілія Нестеровська***

ДОВІДКА «ЗУ»

У клінічній практиці вітчизняних спеціалістів уже багато років широко застосовується препарат альфа-ліпоєвої кислоти ЕСПА-ЛІПОН виробництва компанії esparma GmbH (Німеччина). Компанія динамічно розвивається та вивела на фармацевтичний ринок України новий препарат ацетилцистеїну ЕВКАБАЛ САШЕ. Чому саме зараз варто звернути увагу на ці препарати? Діючі речовини препаратів – альфа-ліпоєва кислота й ацетилцистеїн – добре вивчені, мають колосальний позитивний досвід застосування в клініці, характеризуються сприятливим профілем безпеки, їхня ефективність доведена ґрунтовною доказовою базою, і при цьому вони демонструють далекоглядні перспективи застосовування в аспекті мультидисциплінарного підходу до лікування завдяки своїм доведеним антиоксидантним властивостям.

ЕСПА-ЛІПОН, що є універсальним антиоксидантом, органопротектором і детоксикантом із доведеним широким терапевтичним потенціалом і високим профілем безпеки, зв'язує вільні радикали та відновлює ендогенний глутатіон. ЕВКАБАЛ САШЕ як високоефективний муколітичний засіб має значні антиоксидантні та пневмопротекторні властивості, є попередником найважливішого компонента антиоксидантної системи – глутатіону. До того ж він є єдиним офіційно затвердженим антидотом при гострих отруєннях парацетамолом. Окрім того, препарати ЕСПА-ЛІПОН та ЕВКАБАЛ САШЕ, відповідаючи суворим європейським стандартам GMP, здатні зробити лікування в нашій країні ще більш якісним і доступним для кожного пацієнта.

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**

Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**

Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 18.05.2020.

Замовлення № 623117. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 15.08.2014 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).