

IALOCLEAN ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ, ХОСПИТАЛИЗИРАНИ С КОВИД-19

Опитът на Клиниката по инфекциозни болести към УМБАЛ „Проф. Стоян Киркович“, гр. Стара Загора

Новата коронавирусна инфекция COVID-19 за кратко време обхваща целия свят. Основните клинични прояви са температура, отпадналост, кашлица, по-редки са диария, аносмия, агустия и повръщане. Тежкото протичане на заболяването е свързано с мултисистемна органна дисфункция, значителни усложнения и смърт. До момента няма етиологично лечение и липсва успешна терапевтична стратегия, която да превантира неблагоприятния изход. N-acetylcystein, който влиза в състава на Ialoclean, притежава антиоксидантни, противовъзпалителни и имуномодулиращи свойства. В настоящото проучване е показан опитът на Клиниката по инфекциозни болести към УМБАЛ „Проф. Стоян Киркович“ АД, гр. Стара Загора, с приложението на Ialoclean за инхалации към основната терапия при 24 пациенти със средно тежка клинична форма на Covid-19 инфекция. Отчетен е благоприятният му ефект върху силата и продължителността на кашлицата, както и за редуцията на проявите на дихателна недостатъчност.



**Лиля Пекова,
Павлина Парушева**

Категора по хигиена,
епидемиология,
микробиология,
паразитология и ин-
фекциозни болести,
МФ, ТрУ,
гр. Стара Загора

Клиника по инфек-
циозни болести,
УМБАЛ „Проф. Стоян
Киркович“ АД,
гр. Стара Загора

Въведение

Новата коронавирусна болест от 2019 г. (SARS-CoV-2) е силно контагиозно заболяване, което клинично се демонстрира с температура, хипоксемична дихателна недостатъчност и системни усложнения от страна на сърце, бъбреци, гастроинтестинален тракт, с енцефалопатия и тромботични нарушения.

При повечето случаи има лек, дори безсимптоматичен ход. В 15-25% обаче може да протече в тежка клинична форма, водеща до усложнения, включително летален изход. Това се случва най-вече при хора в напреднала възраст, имунокомпрометирани и лица със съпътстващи заболявания като хронична сърдечно-съдова и

белогробна недостатъчност, диабет, артериална хипертония и др.^[1]. Около 15% от пациентите разгръщат пневмония, 5% – остър респираторен дистрес синдром (ARDS), 5% демонстрират септичен шок и/или полиорганна недостатъчност, които изискват хоспитализация в отделенията за интензивни грижи^[2]. Дихателна недостатъчност се развива въз основа на дисрегулация в имунния отговор с изява на мощна цитокинова буря и силен системен възпалителен отговор. Това е резултат от освобождаването на големи количества провъзпалителни цитокини и хемокини – IL-6, 8, 10, 12, TNF-α, IFN-γ и др. Водещата причина за смърт при пациенти с COVID-19 е ARDS^[3].

По-високият леталитет при пациентите в напреднала възраст се обяснява и с депресията на клетъчния имунитет във връзка с възрастта и съпътстващите заболявания^[4].

Коронавирусите са големи, обвити вируси, които съдържат едноверижна положителна РНК верига^[5]. Те предизвикват заболяване в голямо разнообразие от бозайници и птици. На повърхността си имат подобни на шипове S-гликопротеини, които под електронен микроскоп изглеждат като корона, откъдето е и названието коронавирус. SARS-CoV-2 S гликопротеинът се състои от две субединици – S1, благодарение на която вирусът се прикрепва към клетката гостоприемник и S2, която подпомага проникването му

през клетъчната мембрана^[1]. Вирусната протеаза фурин разцепва S гликопротеина на S1 и S2, което благоприятства фузията на вируса в клетката.

Ialoclean разтвор за небулайзер е продукт на фирма Farma-Derma, Италия. В неговия състав се съдържат натриево сол на хиалуронова киселина, екстракт от лайка, EDTA, N-ацетилцистеин и електролити.

Хиалуроновата киселина, която влиза в състава на Ialoclean е глюкозаминогликан, който е един от най-важните естествени компоненти на съединителната тъкан. Над 50% от наличността ѝ в човешкия организъм се съдържа в белите дробове, кожата и червата^[6]. При локалното приложение на Ialoclean, хиалуроновата киселина се явява важен регулатор на възпалителния отговор^[7]. Инхалаторното приложение осигурява висока локална и ниска системна бионаличност и съответно редки и незначителни системни нежелани ефекти. То дава възможността за бърз терапевтичен ефект, постигнат с ниски дози от активните вещества.

Инхалирането на хиалуронова киселина увеличава обема на течността върху епитела на дихателните пътища, което втечнява слузта и дренира лумена им. По този начин се контролира транспортът на вода и се ограничава движението на патогени, плазмени протеини и протеази, стимулира реепителизацията^[8].

Другият важен компонент на Ialoclean – N-ацетилцистеин (NAC), е производно на естествената аминокиселина цистеин, която служи като субстрат за синтеза на глутатион (GSH) в организма. NAC е мощен антиоксидант с директен и индиректен ефект върху някои оксиданти и върху способността да се

възстановяват тиоловите басейни, които регулират редокс състояние. Антиоксидантният ефект намалява образуването на възпалителни цитокини като IL-9 и TNF- α ^[9]. Медикаментът има съгрозширяващи свойства чрез увеличаване на нивото на цикличния гуанозин монофосфат (GMP) и като допринася за регенерацията на ендотел-релаксиращия фактор. Именно този потенциален антиоксидантен механизъм предизвиква интерес при настоящата пандемия на COVID-19^[10].

NAC е въведен през 60-те години като муколитично лекарство за патогенетична терапия на хронични респираторни заболявания. Той има добре установен профил на безопасност и все още се използва перорално в дози от 600 mg на ден като втечняващо секретите средство. При интоксикация с парацетамол се използва като антидот интравенозно в доза до 150 mg/kg. При пациенти с остра бронхопулмонална болест (пневмония, бронхит, трахеобронхит) дава много добър ефект и в небулизиран формат. Муколитичният му ефект се определя от наличието на свободна сулфхидридна група, която редуцира дисулфидните връзки в гликопротеините на слузта, като по този начин се намалява вискозитетът ѝ^[11].

NAC в доза 600 mg два пъти дневно редуцира грипopodobните симптоми при пациенти на възраст над 65 години с хронично-дегенеративни заболявания^[12]. Прилагането му (перорално, интравенозно или инхалаторно) като допълващо лечение при пациенти с леко и средно-тежко изразени симптоми на COVID-19 се разглежда като икономически ефективна клинична стратегия. Медикаментът присъства в протокола HOPE 2020 за лечение на COVID-19.

Д-р Quay S. съобщава за комбинирано лечение при COVID-19 с два медикамента – небулизиран хепарин и N-ацетилцистеин. NAC има потенциал за подобряване на белодробната функция и отлагане или премахване на механичната вентилация при пациенти с коронавирусна инфекция^[13].

NAC намалява производството на провъзпалителни цитокини (IL-8, CXCL10, CCL5 и IL-6), като по този начин редуцира хемотаксичната миграция на моноцити^[14].

Изследването на неутрофилите при здрави доброволци, приемащи NAC в доза 600 mg дневно в продължение на 14 дни, показва по-ниски нива на оксидативен стрес и хемотаксис^[15].

NAC не компрометира фагоцитната и бактерицидна функции на неутрофилите^[16].

NAC подобрява адаптивния имунитет чрез повишаване на нивата на глутатион в лимфоцитите в допълнение към модулиране функциите на неутрофилите при COVID-19. Пероралният прием на NAC 600 mg два пъти дневно намалява нивата на TNF и малондиалдехид и значително редуцира оксидативния стрес^[17].

Материали и методи

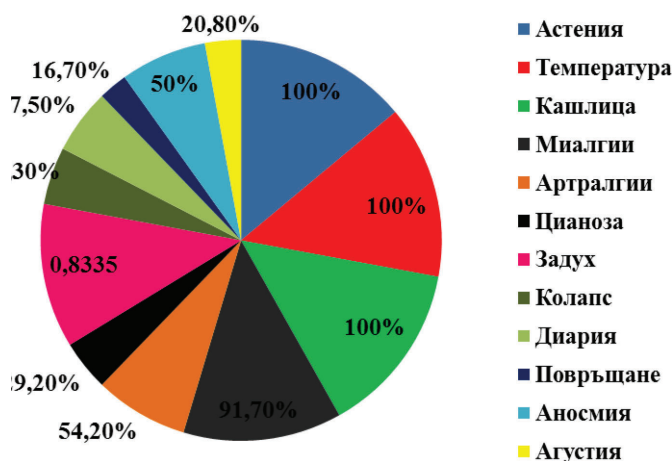
Освен обичайните по протокола за лечение на COVID-19 медикаменти за лечението на 24 пациенти в Клиниката по инфекциозни болести на УМБАЛ „Проф. Стоян Киркович“ АД, гр. Стара Загора, за период от 1 месец (13.02-13.03.2021 г.) е използван Ialoclean в инхалаторна рецептурна форма. Пациентите са на възраст от 8 до 85 години (\bar{x} 57.04 \pm 19.02), със средно-тежка клинична форма на заболяването. Преобладаващ е жен-

таблица 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С COVID-19-УЧАСТНИЦИ В ПРОУЧВАНЕТО			
Завишените стойности на D-dimer, CRP и LDH корелират пряко с тежестта на състоянието на пациентите			
Показатели	Стойност	Показатели	Стойност
Hb	130.38±14.25	Fibrinogen	3.66±0.79
Leuc	6.00±3.11	d-dimer	1.87±0.44
Sg	72.45±20.79	CRP	65.33±13.21
Ly	19.43±7.33	LDH	900.63±132.18
Tr	190.33±61.60	ALAT	120.13±56.11
Glucosa	8.65±3.12	ASAT	56.15±18.34

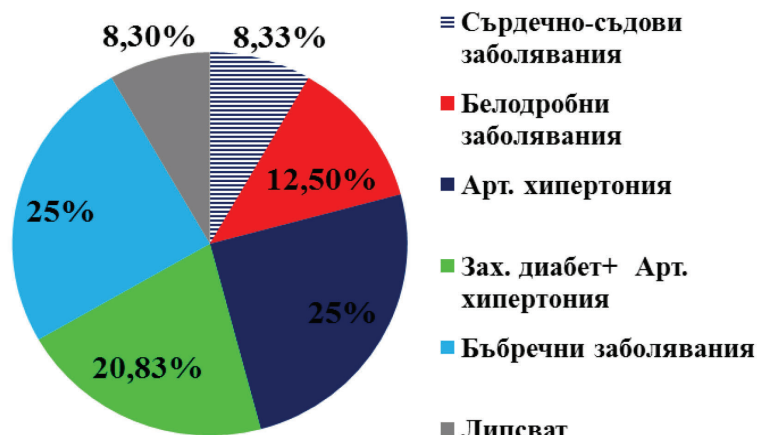
фигура 1:

Клинични симптоми при обхванатите пациенти с COVID-19



фигура 2:

Придружаващи заболявания при пациентите с Covid-19, при които е приложен laloclean



ският пол в 54.2%.

При всички са направени клинични, епидемиологични, лабораторни, образни и вирусологични изследвания.

Препаратът laloclean е любезно предоставен за целта на проучването от дистрибуторска фирма Натурфарма България ООД. Според указанията на производителя, контейнерът внимателно се разклаща, непосредствено преди употреба се отваря и се излива в ампулата на небулайзера. Добавя се разтвор на натриев хлорат 0.9% в съотношение 1:1 – разрежда се с 2 ml физиологичен разтвор.

Цел

Да се проучи ефектът на laloclean за инхалация върху характеристиката и продължителността на основния симптом при COVID-19 (кашлицата) върху размера на сатурацията и цялостното общо състояние на пациентите.

Резултати и обсъждане

Пациентите-участници в проучването са с клинично проявена средно-тежка форма на COVID-19 инфекция. Диагнозата е вирусологично доказана с PCR.

При всички заболяването започва остро, с повишена температура от 37.2° до 40°C, \bar{x} 38.17±0.83. Дохоспиталният период се колебае от 3 до 14 дни, \bar{x} 6.63±1.21. В 45.8% в дома е проведена назначена от лекар терапия, но независимо от това симптоматиката се усложнява и се налага хоспитализация. В над половината от пациентите се установяват

данни за епидемичен контакт с доказано болни от COVID-19 в семейството или на работното място.

Водещите клинични прояви при всички пациенти са астения, температура и кашлица. Кашлицата обикновено е влажна, със слузна експекторация, която при двамата е с жилки кръв. За колапс съобщават 33.3%, със задух са 83.35%. Ускорена перисталтика открихме при всички пациенти с голно-диспептичен синдром – 33.3%. Положително едностранно сукуисио реналис има в 16.7% (Фиг. 1).

При преглед гърлото е хиперемично, езикът – сух и обложен. Разнокалибрена хрипова находка установихме при повечето пациенти: влажни – в 58.3%, сухи – в 33.3%. В 8.3% липсва суспектна за възпалителен процес аускултаторна находка и направената рентгенова графия на бял дроб не показва патологични промени. При останалите пациенти данните от образното изследване показват промени в белодробния паренхим тип „матово стъкло“ в 8.3% и интерстициална пневмония при 83.4% (Фиг. 1).

Сатурацията при постъпването се колебае от 64 до 100%, размерът на дихателната ѝ честота съответства – 16-40 (\bar{x} 20.58±9.14), както и този на сърдечната фреквенция. Лека хепатомегалия се установява при 29.2%.

Лабораторните показатели показват предимно нормоцитоза, левкопения има при 8 пациенти (33.3%), лека левкоцитоза – при 3 (12.5%). При всички отбелязахме данни за неутрофилия (Табл. 1). Придружаващи заболявания имат 75% – най-честа е артериалната хипертония, следвана от захарен диабет (Фиг. 2).

laloclean се приложи в доза 2x1 контейнер за инхалации при всички па-

циенти. Продължителността на приема му бе в зависимост от състоянието, постигнатите резултати и продължителността на болничния престой – от 4 до 10 дни \bar{x} 6.29±1.09.

Клиничната форма на заболяването при всички участници в проучването бе средно тежка, но в хода на престоя настъпиха промени към влошаване на състоянието при трима пациенти, при двамата от които се наложи превеждане в звено за интензивно наблюдение и терапия. Те бяха поставени на апаратна вентилация и завършиха летално.

Проучването за мнението на пациентите за ефекта на laloclean показва, че те еднородно отчитат полза – усещане за по-леко дишане и комфорт. Непосредствено след сеанса на инхалацията те получават пристъп на кашлица, при която отделят значително количество храчки. Честотата на дихателните екскурзии се редуцира, измерването на кислородното насищане на кръвта с пулсоксиметър показва подобряване на сатурацията.

Двама пациенти с дихателна неогатативност с тахидиспнея и тираж станаха видимо по-спокойни, с редуцирана интензивност на дихателна честота и благоприятно повлияване на наличния тираж.

Подобни наблюдения за позитивната роля на НАС в повлияването на симптомите при пациенти с хроничен бронхит имат *Stey C et al.*^[18], *Ju Y et al.* отчитат повлияване на параметрите на възпалението и оксидативния стрес при добавянето на високи дози НАС към останалата терапия при пациенти с пневмония в продължение на 10 дни^[19].

Заклучение

Добавянето на laloclean към терапията на COVID-19 инфекцията може да подобри дренажното на дихателните пътища чрез втечняване на секретите, като по този начин способства за повишаване на сатурацията и намаляване на дихателната честота. Независимо от малкия брой пациенти участници в нашето проучване, от опита ни можем да препоръчаме употребата на laloclean в инхалаторна форма като допълнение към основната терапия на COVID-19. Все пак следва да изтъкнем, че е трудно да се направят по-конкретни изводи без доказателства от по-големи изпитания. ■

КНИГОПУС:

- Jamwal S, Gautam A, Elsworth J, et al. An updated insight into the molecular pathogenesis, secondary complications and potential therapeutics of COVID-19 pandemic. *Life Sci.* 2020; 257:118105.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
- Huang KJ, Su LJ, Theron M, et al. An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* 2005;75:185–194.
- Xu J, Wang L, Zhao L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Res Square.* 2020.
- Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 2016 Sep 29;3(1):237–261.
- Petrigli G, Allegra L. Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):166–71.
- Manzanares D, Monzon ME, Savani RC, Salathe M. Apical oxidative hyaluronan degradation stimulates airway ciliary beating via RHAMM and RON. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007 Aug;37(2):160–8.
- Máiz Carro L, Martínez-García MA. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020 Sep 29;9(10):2210.
- 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.* 2010;79(3):413–420.
- Ho W, Douglas SD. Glutathione and N-Acetylcysteine suppression of human immunodeficiency virus replication in human Monocyte/Macrophages in vitro. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8(7):1249–1253.
- Medici TC, Radielovic P. Effects of drugs on mucus glycoproteins and water in bronchial secretion. *Journal of International Medical Research* 1979;7(5):434–439.
- Kharazmi A, Nielsen H and Schiøtz PO. N-acetylcysteine inhibits human neutrophil and monocyte chemotaxis and oxidative metabolism. *Int J Immunopharmac.* 1988;10(1):39–46.
- Quay S. New COVID-19 HOPE Clinical Trial Recommendations Introduced Today May Reduce or Eliminate Mechanical Ventilation for Coronavirus Patients. <https://www.biospace.com/article/releases/>
- Purwanto B, Prasetyo DH. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on immune system in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Acta Med Indones.* 2020; 44: 140–144.
- Tardiolo G, Bramanti P, Mazzon E. Overview on the effects of N-acetylcysteine in neurodegenerative diseases. *Molecules.* 2018; 23.pii: E3305.
- Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circ Res.* 2001; 88: 756–762.
- Qi Q, Ailiyaer Y, Liu R, et al. Effect of N-acetylcysteine on exacerbations of bronchiectasis (BENE): a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2019; 20: 73.
- Stey C, Steurer J, Bachmann S, et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000 Aug;16(2):253–62.
- Ju Y, Ma Y, et al. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(45):e13087.