

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine) ช่วยปรับภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยโรคโควิด-19 (COVID-19)

ภญ.ศรินภา เชียงหลิว

กองการแพทย์ทางเลือก

smileenjoy19@gmail.com

บทนำ

การติดเชื้อไวรัสโคโรนากลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (SARS-CoV-2) ทำให้เกิดโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโควิด-19 (COVID-19) และอาจเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนร้ายแรง รวมถึงกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ภาวะนี้มาพร้อมกับการปลดปล่อยไซโตไคน์ (cytokines) จำนวนมาก¹ ซึ่งไซโตไคน์เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์ มีผลเฉพาะต่อภูมิคุ้มกันและการสื่อสารระหว่างเซลล์² ในกระบวนการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย ขณะที่ร่างกายติดเชื้อหรือได้รับการบาดเจ็บ³ รวมถึงไซโตไคน์สโตรมหรือพายุไซโตไคน์ (Cytokine Storm) ซึ่งเป็นกลุ่มของอาการทางคลินิกที่เกิดจากการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันมากเกินไป ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อและความล้มเหลวของอวัยวะหลายส่วน⁴ เช่น อาการปอดอักเสบอย่างรุนแรง ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว³ เป็นต้น

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (COVID-19) มีสาเหตุมาจากไวรัส SARS-Cov-2 และส่งผลกระทบต่ออวัยวะหลายระบบทำงานผิดปกติ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ กลยุทธ์การรักษาในปัจจุบันสำหรับโรคโควิด-19 (COVID-19) ยังไม่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับผู้สูงอายุ วัคซีนที่พัฒนาขึ้นใหม่เพื่อต่อต้าน SARS-Cov-2 ได้รับรายงานว่ากระตุ้นการผลิตแอนติบอดีที่เป็นกลางในอาสาสมัครอายุน้อย อย่างไรก็ตาม วัคซีนมีประโยชน์อย่างจำกัดในผู้สูงอายุ ซึ่งบ่งชี้ถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามอายุ ผลที่ตามมาคือ การสำรวจการประยุกต์ใช้ยาใหม่ ๆ ที่มีอยู่เพื่อให้เกิดการรักษาที่มีคุณภาพสำหรับโรคโควิด-19 N-acetylcysteine (NAC) ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อรักษาผู้ป่วยวิกฤตและล่าสุดสำหรับผู้ป่วยโรคโควิด-19 NAC เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ต้านการอักเสบ และการปรับภูมิคุ้มกันที่อาจเป็นประโยชน์ในการรักษาและป้องกันโรคจากเชื้อไวรัส SARS-Cov-2⁵

จากข้อมูลของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค หรือ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ของประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานว่า ผู้ติดเชื้อ SARS-Cov-2 ส่วนใหญ่สามารถหายจากโรคได้เองที่บ้าน อย่างไรก็ตาม ไวรัสชนิดนี้ยังสามารถก่อให้เกิดการเจ็บป่วยที่รุนแรงในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยสูงอายุ และในผู้ที่มีภาวะสุขภาพบางอย่างอยู่ก่อนแล้ว เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และโรคหัวใจและหลอดเลือด ไวรัสใช้เวลาประมาณ 7 วันในการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed Tomography; CT) โรคปอดบวมหรือปอดอักเสบจากการติดเชื้อ (pneumonia) ที่ได้รับการยืนยันกรณีที่เป็นโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาสายพันธุ์ใหม่ (COVID-19) จากอาการที่เริ่มแสดง เช่น มีไข้หรือไอแห้ง และอีก 2 วันจึงจะลุกลามไปสู่กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (Acute Respiratory Distress syndrome; ARDS) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยโรคโควิด-19 และเกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของโฮสต์ที่ควบคุมไม่ได้หลังการติดเชื้อไวรัส⁵

หนึ่งในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในช่วงแรกระหว่างการติดเชื้อไวรัสคือการผลิต cytokines และ chemokines จากเซลล์ภูมิคุ้มกัน ตรวจพบระดับ IL-8 ที่สูง ซึ่งเป็นสารตั้งต้นเคมีที่เข้มข้นสำหรับนิวโทรฟิลในผู้ป่วยโรคซาร์ส (SARS) ที่ติดเชื้อตั้งแต่เนิ่น ๆ เมื่อเกิดการติดเชื้อนิวโทรฟิลจะถูกคัดเลือกอย่างรวดเร็วไปยังตำแหน่งที่มีการอักเสบในปอด ซึ่งนิวโทรฟิลจะผลิตและหลั่งไซโตไคน์ เอนไซม์ เช่น Neutrophil Elastase (NE) ซึ่งเป็น protease หลักในแกรนูโลพรัมของนิวโทรฟิล และเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมการอักเสบ⁶ รวมทั้งนิวโทรฟิลจะผลิตและหลั่ง Reactive Oxygen Species (ROS) จากการเกิดของปฏิกิริยาออกซิเดชันแบบเฉียบพลัน และในที่สุดก็ปล่อย DNA เพื่อสร้าง Neutrophil Extracellular Traps (NETs) ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ชั้นรุนแรง จำนวนนิวโทรฟิลที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และเป็นไปได้มากที่สุดเนื่องจากการผลิตไซโตไคน์ที่มีการอักเสบจำนวนมาก ทำให้เกิด "พายุไซโตไคน์"⁵

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-Acetylcysteine) สารปรับภูมิคุ้มกันที่ถูกลิ้ม⁵

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine) (NAC) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสารต้านอนุมูลอิสระกลูตาไธโอน ถูกนำมาใช้เพื่อคลายเสมหะในปอดและการรักษาโดยใช้ยาอะเซตามิโนเฟน (acetaminophen) หรือที่รู้จักกันในชื่อพาราเซตามอล (paracetamol) ซึ่งเป็นยาแก้ปวดและลดไข้⁷ เกินขนาดมานานหลายทศวรรษ อย่างไรก็ตาม NAC ยังสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ยับยั้งการจำลองแบบของไวรัส และลดการอักเสบ แต่ NAC ก็ถูกมองข้ามเป็นส่วนใหญ่ต่อการแพร่ระบาดของ SARS-Cov และ MERS-Cov ตลอดจนการแพร่ระบาดของโรคโควิด-19 ในปัจจุบัน

ในปี ค.ศ. 1997 จากการวิจัยของ De Flora⁸ และคณะ แสดงให้เห็นว่าการรับประทาน NAC 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ช่วยปรับปรุงภูมิคุ้มกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้สูงอายุ ภาวะภูมิแพ้แสดงถึงการขาดปฏิกิริยาจากเซลล์ภูมิคุ้มกันต่อสิ่งแปลกปลอม เช่น แบคทีเรียและไวรัส การรักษาด้วย NAC ช่วยลดความถี่ของไข้หวัดใหญ่ได้อย่างมีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับความรุนแรงและระยะเวลาของอาการส่วนใหญ่ ผลการวิจัยพบว่า NAC อาจเสริมภูมิคุ้มกันของเซลล์ที่ถูกบุกรุกและป้องกันการพัฒนาของโรคที่เกิดจากไวรัสทางเดินหายใจบางชนิด

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (NAC) มีคุณสมบัติป้องกัน เพื่อต่อสู้กับไวรัส COVID-19

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนเป็นโมเลกุลที่ทราบกันโดยทั่วไปว่ามีฤทธิ์ในการคลายเสมหะ แต่ก็ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระทั้งทางตรงและทางอ้อม เป็นสารตั้งต้นของกลูตาไธโอนในร่างกายที่มีปริมาณลดลง¹ จึงมีบทบาทที่แพทย์ใช้ในการบริหารจัดการผู้ป่วยโรคโควิด-19

NAC ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถยับยั้ง NF-KB เช่นเดียวกับการจำลองแบบของไวรัสไข้หวัดใหญ่ในมนุษย์ (สายพันธุ์ H5N1, Vietnam/VN1203) ในเซลล์เยื่อปอดของมนุษย์ และขึ้นกับขนาดของยา (5 ถึง 15 มิลลิโมลาร์ (mM)) NAC ยังลดการผลิตของไซโตไคน์ที่ก่อการอักเสบ (IL-8, CXCL10, CCL5 และ IL-6) นอกจากนี้ NAC ยังยับยั้งการจำลองแบบของไวรัสอื่นๆ เช่น ไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องของมนุษย์ (HIV) และไวรัส Respiratory Syncytial Virus (RSV) สรุปลงในทางทฤษฎีแล้ว NAC มีศักยภาพในการยับยั้ง SARS-Cov-2 เช่นกัน เนื่องจากความสามารถในการควบคุม NF-KB⁵

ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 (COVID-19) ชั้นรุนแรง การติดเชื้อ SARS-cov-2 มักทำให้เกิดภาวะต่อมน้ำเหลืองโต โดยเฉพาะกับทีเซลล์ (T cells) จากการวิจัยของ Lai⁹ และคณะ แสดงให้เห็นว่า การให้ NAC รับประทาน 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้รับประทาน 1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้เพิ่มระดับกลูตาไธโอนในเซลล์เม็ดเลือดขาวอย่างรวดเร็วในช่วงที่เป็นโรคอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory disease) ซึ่งไม่สามารถทำได้โดย NAC ขนาดต่ำ คือ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ดังนั้นการให้ NAC รับประทานขนาดสูง 1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถปรับภูมิคุ้มกัน โดยการเพิ่มระดับกลูตาไธโอนในเซลล์เม็ดเลือดขาว นอกเหนือจากการปรับการทำงานของนิวโทรฟิลในระหว่างการรักษาโรคโควิด-19⁵

สรุป

เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (NAC) ช่วยปรับภูมิคุ้มกัน และการตอบสนองการอักเสบ (inflammatory response) การต่อต้านภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombotic state) และมีผลต้านไวรัส มีความปลอดภัย มีราคาไม่แพง ความเป็นพิษต่ำมาก หาได้ง่าย ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ในหลายประเทศ เช่น ประเทศไทย เยอรมัน และสวิตเซอร์แลนด์ เป็นต้น เป็นเวลาหลายปี และมีศักยภาพในการปรับปรุงกลยุทธ์การรักษาสำหรับโรค COVID-19 เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนที่ให้ทางหลอดเลือดดำ การรับประทาน หรือการพ่นสูดดม อาจยับยั้งการจำลองแบบของ SARS-CoV-2 ประโยชน์ทางการรักษาที่เป็นไปได้ของ NAC รวมถึงฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การกำจัดอนุมูลอิสระ ROS จากภายนอกเซลล์ ป้องกันการติดเชื้อและมีบทบาทสำคัญในการเสริมการฉีดวัคซีน การเติมเต็ม GSH ภายในเซลล์ การยับยั้งไซโตไคน์สโตร์ม และการปกป้องทีเซลล์ จึงช่วยลดการอักเสบและการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ การบริหารจัดการใช้ยา NAC ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่น ๆ อาจลดอัตราการเข้าโรงพยาบาล การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเสียชีวิตได้อย่างมาก

ข้อแนะนำ

ในผู้ป่วยโรคโควิด-19 จึงแนะนำให้รับประทานเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (NAC) ขนาด 1,200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้เพิ่มระดับกลูตาไธโอนในเซลล์เม็ดเลือดขาวอย่างรวดเร็วในช่วงที่เป็นโรคอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammatory disease) เช่น โรคปอดบวมหรือปอดอักเสบจากการติดเชื้อ จะช่วยปรับภูมิคุ้มกันให้กับร่างกาย โดยการเพิ่มระดับกลูตาไธโอนในเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

ประสบการณ์การศึกษากรณีผู้ป่วยโรคโควิด-19 1 ราย ระยะเริ่มแรก แพทย์สถาบันบำราศนราดูร แนะนำให้รับประทานยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน ขนาด 600 มิลลิกรัม ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง โดยละลายยาชนิดเม็ดฟู่ 1 เม็ด(600 มิลลิกรัม) ในน้ำสะอาดที่อุณหภูมิปกติ ครั้งแก้ว (125 มิลลิลิตร) แล้วดื่มก่อนอาหาร ครั้งชั่วโมง ตอนเย็น^{10,11}

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ acetylcysteine¹⁰
- ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ ยกเว้นได้รับความเห็นจากแพทย์ก่อน¹¹
- ไม่ควรใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 14 ปี (ขนาดยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน 600 มิลลิกรัม)¹¹

ข้อควรระวัง¹⁰

- ผู้ป่วยที่มีอาการหอบควรมีการควบคุมในการใช้ยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน เมื่อมีอาการหลอดลมบีบเกร็ง ให้พักการรักษาด้วยยานี้ชั่วคราว

- กลิ่นกำมะถันที่เกิดขึ้น ไม่ได้แสดงว่ายาเสีย เพราะเป็นกลิ่นเฉพาะของตัวยาหลักของยานี้

- ไม่ควรผสมยาอื่น ในสารละลายยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน ที่เตรียมไว้เรียบร้อยแล้ว

อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse Drug Reaction; ADR)¹⁰

การรับประทานยาเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนนี้ พบน้อยมาก ๆ ว่าอาจเกิดอาการแพ้ เช่น ลมพิษ หรือหลอดลมบีบเกร็ง

อาการข้างเคียง (Side Effect)

พบเป็นส่วนน้อยว่าอาจเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน¹⁰ มีอาการจุกเสียดที่หลอดอาหาร และท้องเสีย¹¹ หลังรับประทานยานี้ อาจพบในผู้ป่วยบางราย

เอกสารอ้างอิง:

- 1 Izquierdo-Alonso José Luis, Pérez-Rial Sandra, Rivera Carolina Gotera and Peces-Barba Germán. N-acetylcysteine for prevention and treatment of COVID-19: Current state of evidence and future directions. J Infect Public Health [internet]. 2022 [cited 2024 January 31]; 15: 1477-1483. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36410267/>
- 2 Zhang Jun-Ming and An Jianxiong. Cytokines, Inflammation and Pain. Int Anesthesiol Clin [internet]. 2007 [cited 2024 March 12]; 45: 27–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785020/>
- 3 อรรถมล อินกองงาม. รู้จัก CYTOKINE STORM ในผู้ป่วยโควิด. [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 12 มีนาคม 2567]; เข้าถึงได้จาก: <https://thainakaran.co.th/article-from-doctor/cytokine-storm-tnh/>
- 4 Sun Ying, Zou Yawen, Wang Haiyu, Cui Guangying, Yu Zujiang, and Ren Zhigang. Immune response induced by novel coronavirus infection. Front Cell Infect Microbiol [internet]. 2022 [cited 2024 March 12]; 12: 988604. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9641212/>
- 5 Shi Zhongcheng and Puyo Carlos A. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. Ther Clin Risk Manag [internet]. 2020 [cited 2024 January 31]; 16: 1047–1055. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7649937/>
- 6 Zeng Weilin, Song Yingqiu, Wang Runze, He Rong and Wang Tianlu. Neutrophil elastase: From

- mechanisms to therapeutic potential. *J Pharm Anal* [internet]. 2023 [cited 2024 March 12]; 13: 355–366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10173178/>
- 7 Gerriets Valerie, Anderson Jackie, Patel Preeti and Nappe Thomas M. Acetaminophen. [internet]. 2024 [cited 2024 March 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
- 8 Flora SD, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respiratory J* [internet]. 1997 [cited 2024 March 12]; 10 :1535 – 1541. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9230243/>
- 9 Lai Z, Hanczko R, Bonilla E, et al. N-acetylcysteine reduces disease activity by blocking mammalian target of rapamycin in T cells from systemic lupus erythematosus patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatology* [internet]. 2012 [cited 2024 March 12]; 64 : 2937 – 2946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549432/>
- 10 เอกสารกำกับยาฟลูมิซิล เอ (FLUIMUCIL A 600). เลขทะเบียนตำรับยา 1C 29/62
- 11 เอกสารกำกับยาแนค ลอง (NAC LONG). เลขทะเบียนตำรับยา 1C 57/49