

# หลากหลายประโยชน์ของ N-Acetylcysteine (AC) ในทางคลินิก



เรียบเรียงโดย

รศ.บว.ปารยะ อากนะเสอ



N-Acetylcysteine (AC) เกิดจากการนำกรดอะมิโน cysteine มาเติม acetyl group ที่ตำแหน่ง N ของกรดอะมิโน cysteine จุดประสงค์ของการเติม acetyl group เพื่อเพิ่มความสามารถของ AC ในการละลายไขมัน เพื่อการดูดซึมที่ดีขึ้น ฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระของ AC อยู่ที่ thiol หรือ sulfhydryl group (-HS)

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ AC ประกอบด้วย

## 1. ฤทธิ์ละลายเสมหะ

การอักเสบของทางเดินหายใจ ไม่ว่าจะเกิดจากการติดเชื้อ (เช่น แบคทีเรีย ไวรัส หรือจุลชีพอื่น ๆ) หรือไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (เช่น การอักเสบจากภูมิแพ้ หรือการระคายเคืองเรื้อรัง) จะกระตุ้นเซลล์ที่สร้างเสมหะให้เพิ่มจำนวนมากขึ้น ทำให้มีการผลิตเสมหะเพิ่มมากขึ้น การอักเสบของทางเดินหายใจยังกระตุ้นให้มีการผลิต fucomucin (มีมูกเหนียวมากกว่าน้ำ) มากขึ้น มีการผลิต sialomucin (มีน้ำมากกว่ามูกเหนียว) น้อยลง ทำให้เสมหะเหนียวข้นมากขึ้น เสมหะที่มีปริมาณมากขึ้น และเหนียวข้นมากขึ้น ทำให้เสมหะหนาตัวเพิ่มขึ้น และอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบนและล่าง ไส้ตัน (sinus) คือโพรงอากาศข้างจมูก มีรูเปิดเข้าไปในโพรงจมูก เมื่อเสมหะที่หนาตัวไปอุดรูเปิดของไส้ตันในโพรงจมูก ทำให้เกิดไซนัสอักเสบ (sinusitis) ตามมา และเมื่อเสมหะที่หนาตัวไปอุดหลอดลม ทำให้หลอดลมตีบแคบ เกิดอาการไอ หายใจลำบาก หรือติดขัด หรือมีเสียงวี๊ด ปกติในทางเดินหายใจจะมีขนกวัด (cilia) ในการพัดโบก ขับสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย เสมหะที่หนาตัวมากจะทำให้การทำงานของขนกวัดแย่ลง ผู้ป่วยมีอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อซ้ำ โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียสูงขึ้น ผู้ป่วยอาจจะเป็นปอดบวม (pneumonia) ตามมาได้

AC ออกฤทธิ์ละลายเสมหะ โดยกลุ่ม sulfhydryl group ในโครงสร้างของ AC ไปทำลาย disulfide bond ของ mucoprotein ของมูก (mucous) ทำให้มูกเหลวตัว ร่างกายสามารถขับเสมหะออกมาได้ง่ายขึ้น ฤทธิ์ละลายเสมหะของ AC นั้นออกฤทธิ์ทั้งเสมหะที่เกิดจากการติดเชื้อและไม่ติดเชื้อ และ AC ยังช่วยลดการเกาะติดของเชื้อแบคทีเรียกับเซลล์เยื่อชั้นผิวของทางเดินหายใจ (bacterial adhesion) ด้วย<sup>1,2</sup>

ไบโอฟิล์ม (biofilm) เป็นสารที่สร้างโดยเชื้อแบคทีเรีย เพื่อป้องกันไม่ให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (เช่น เม็ดเลือดขาว, antibody, ขนกวัดของเยื่อทางเดินหายใจ) ทำลายเชื้อแบคทีเรียได้โดยง่าย และช่วยปกป้องแบคทีเรียจากยาต้านจุลชีพ ทำให้การติดเชื้อแบคทีเรียมื้อยา หรือเป็น ๆ หาย ๆ AC มีประสิทธิภาพในการทำลายไบโอฟิล์ม

และยับยั้งการสร้างไบโอฟิล์ม<sup>3</sup> ลดการมีชีวิตของแบคทีเรียในไบโอฟิล์ม รวมทั้งลดการเกาะติดของเชื้อแบคทีเรียกับเซลล์เยื่อชั้นผิวของทางเดินหายใจด้วย<sup>4</sup> การให้ AC ร่วมกับยาต้านจุลชีพจะทำให้ยาต้านจุลชีพสามารถผ่านเข้าไปในชั้นลึกที่สุดของไบโอฟิล์ม และสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ ทำให้ปัญหาที่เชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยาต้านจุลชีพหมดไป<sup>5</sup>

## 2. ฤทธิ์ขับเสมหะ

AC เพิ่มการทำงานของขนกวัดของเยื่อทางเดินหายใจ ในการกำจัดเสมหะ และกระตุ้น gastro-pulmonary vagal reflex ช่วยขับเสมหะออกจากหลอดลมและปอดได้มากขึ้น

## 3. ฤทธิ์กำจัดสารพิษ และสารอนุมูลอิสระ

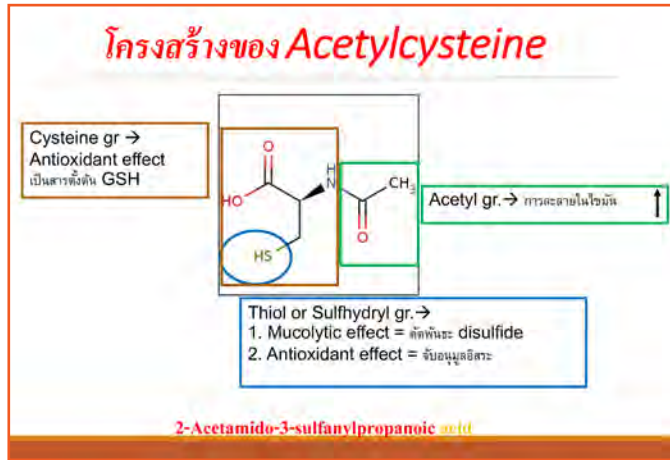
สารพิษและอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS และ reactive nitrogen species; RNS) ที่เกิดภายในร่างกาย (เช่น เกิดจากความเครียด การติดเชื้อ การบาดเจ็บ การอักเสบ) สามารถทำร้ายเซลล์ในร่างกาย ทำให้เนื้อเยื่อถูกทำลาย มีการอักเสบของเยื่อทางเดินหายใจ ทำให้ทางเดินหายใจบวม มีสารคัดหลั่งหรือเสมหะเพิ่มมากขึ้น โดยปกติร่างกายจะมีสารต่อต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ตามธรรมชาติอยู่แล้ว คือ กลูตาไธโอน ซึ่ง sulfhydryl group ของกลูตาไธโอนสามารถทำปฏิกิริยากับอนุมูลอิสระโดยตรง เมื่อมีความสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระและสารต่อต้านอนุมูลอิสระ ปัญหาจะไม่เกิด แต่เมื่อมีปริมาณของอนุมูลอิสระที่มากเกินไป (oxidative stress) ก็จะทำให้เกิดปัญหาต่าง ๆ ตามมาได้ เช่น อาจมีส่วนร่วมในการทำให้เกิดโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ริดสีดวงจมูก ไส้ตันอักเสบเรื้อรัง ไอเรื้อรัง หลอดลมอักเสบเรื้อรัง<sup>6</sup>

ร่างกายสามารถสังเคราะห์กลูตาไธโอนได้เองที่ปอดและตับ เป็นส่วนใหญ่ กลูตาไธโอนมีบทบาทสำคัญในการปกป้องเซลล์ และกำจัดสารพิษ อนุมูลอิสระที่เกิดจากภายในและภายนอกร่างกาย กลูตาไธโอนประกอบด้วย กรดอะมิโน 3 ชนิด คือ glutamic acid, glycine และ cysteine ซึ่ง cysteine เป็นกรดอะมิโนที่มีปริมาณน้อยที่สุดในเซลล์

AC สามารถกำจัดสารพิษ และสารอนุมูลอิสระได้โดย **ฤทธิ์โดยตรง** เกิดจาก thiol หรือ sulfhydryl group ของ AC สามารถกำจัดพิษ และสารอนุมูลอิสระได้โดยตรง โดยเปลี่ยนสารพิษ และอนุมูลอิสระให้เป็นน้ำ

**ฤทธิ์โดยอ้อม** AC เป็นสารตั้งต้นของกลูตาไธโอน ซึ่งช่วยกำจัดสารอนุมูลอิสระภายในร่างกาย โดยเมื่อรับประทาน AC เข้าไปในร่างกายจะให้ cysteine ซึ่งเป็นส่วนประกอบชนิดหนึ่งหรือสารตั้งต้นของกลูตาไธโอน

กลูตาไธโอนในรูปที่ออกฤทธิ์ (active form หรือ reduced glutathione) เมื่อกำจัดสารพิษหรืออนุมูลอิสระแล้วจะเปลี่ยนเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive form หรือ oxidized glutathione) AC ยังสามารถ reduce disulfide bond ของ oxidized glutathione ทำให้ glutathione ที่ไม่ออกฤทธิ์เปลี่ยนเป็น glutathione รูปที่ออกฤทธิ์



### การศึกษาทางคลินิกของ NAC ในโรคต่าง ๆ

**โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)** แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) และโรคถุงลมโป่งพอง (pulmonary emphysema) COPD เกิดจากการสูบบุหรี่ และมืออนุมูลอิสระเกิดขึ้น ซึ่งอนุมูลอิสระจะกระตุ้น nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells หรือ NF- $\kappa$ B ทำให้เกิดสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ทำลายเยื่อหลอดลมและถุงลม ซึ่งการให้ AC จะช่วยกำจัด ROS และ RNS ทำให้มีการกระตุ้น NF- $\kappa$ B น้อยลง ทำให้มีสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบน้อยลง AC จึงมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory properties) ในผู้ป่วย COPD ทำให้อาการของผู้ป่วยน้อยลง มีการกำเริบของโรคน้อยลง และทำให้สมรรถภาพของปอดไม่แย่งลง

**ไข้หวัดใหญ่** Flora และคณะ ในปี ค.ศ. 1997<sup>7</sup> ได้ศึกษาผลของ AC ต่ออาการป่วยที่เกิดจากไข้หวัดใหญ่แบบ double-blind, randomized, placebo-controlled โดยศึกษาผู้สูงอายุที่แข็งแรงดี จำนวน 262 คน แล้วแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่งได้ยาหลอก (129 คน) กลุ่มที่สองได้ AC 1,200 mg/d นาน 6 เดือน (133 คน) โดยมีตัวชี้วัด 3 ชนิด คือ ความถี่ของการเกิดไข้หวัดใหญ่ ความรุนแรงของการเกิดไข้หวัดใหญ่ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องนอนในเตียงที่โรงพยาบาล พบว่า AC สามารถลดตัวชี้วัดทั้ง 3 ชนิดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

AC จึงอาจเป็นการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยที่เป็นไข้หวัดใหญ่ชนิดรุนแรง เชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สามารถสร้างอนุมูลอิสระแล้วไปทำลายเนื้อเยื่อปอดของผู้ป่วยได้ Hui และคณะ ในปี ค.ศ. 2013<sup>8</sup>

ได้ทำการศึกษาในห้องทดลองพบว่า AC สามารถยับยั้งการหลั่งของสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบจากเซลล์ปอดที่ติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A (H5N1) ได้

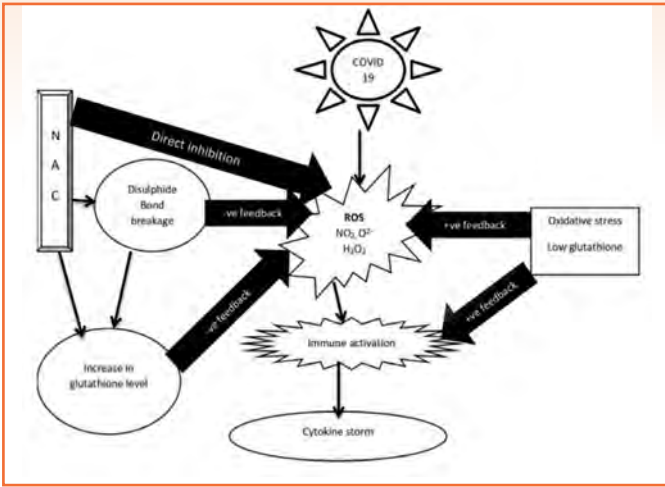
**ภาวะพิษของตับที่เกิดจากการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาด** การที่เราให้ AC ในผู้ป่วยที่รับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาดจะไปช่วยเพิ่มสารตั้งต้นของกลูตาไธโอน (คือ cysteine) ทำให้มีกลูตาไธโอนปริมาณมากพอที่จะกำจัดสารพิษดังกล่าว จึงช่วยป้องกันภาวะตับวายที่เกิดจากการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาดได้ อย่างไรก็ตาม ควรให้ผู้ป่วยรับประทาน AC ภายใน 8-10 ชั่วโมง หลังการรับประทานยาพาราเซตามอลเกินขนาดเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อตับ<sup>9</sup> ถ้านานกว่า 8-10 ชั่วโมง การเกิดพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอลอาจเป็นชนิดถาวร

**Coronavirus disease 2019 (COVID-19)** ในเวลาที่ผ่านมา 2 ปีนี้ได้มีการระบาดของ Coronavirus ชนิดใหม่ที่มีชื่อว่า severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ทำให้เกิด "Coronavirus disease 2019" (COVID-19)<sup>10,11</sup> ซึ่งมีต้นกำเนิดมาจากประเทศจีนในเมืองอู่ฮั่นเมื่อเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ไวรัสชนิดนี้สามารถติดต่อจากคนไปสู่คนได้ง่ายมาก<sup>12,13</sup> อาการของโรคมีตั้งแต่ไม่มีอาการ หรือมีอาการเหมือนไข้หวัด เช่น มีไข้ เจ็บคอ ไอ คัดจมูก น้ำมูกไหล อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ เมื่อยตัว ซึ่งมีอาการเพียงเล็กน้อย ไปจนถึงมีอาการมาก เช่น ไอมาก เจ็บหน้าอกเหนื่อยหอบ เนื่องจากมีปอดอักเสบ (pneumonia) โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ หรือมีโรคประจำตัวร่วมด้วย<sup>14,15</sup> ต่างจากผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งมีอาการน้อยมาก หรือไม่มีอาการเลย<sup>16</sup>

เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสชนิดนี้เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้ COVID-19 เป็นภาวะฉุกเฉินด้านสาธารณสุขระดับนานาชาติในวันที่ 30 มกราคม พ.ศ. 2563 และเป็นการระบาดครั้งใหญ่ (pandemic) วันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2563<sup>17</sup> ในประเทศไทย นายกรัฐมนตรีได้ประกาศพระราชกำหนด (พ.ร.ก.) การบริหารราชการในภาวะฉุกเฉิน และมีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 26 มีนาคม พ.ศ. 2563 เป็นต้นไป

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 บางรายสามารถหายได้เอง แต่ผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะผู้สูงอายุหรือมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือมีโรคประจำตัวบางโรค เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือโรคหัวใจ และหลอดเลือด อาจเกิดโรคแทรกซ้อนตามมาได้ เช่น โรคปอดบวม (pneumonia) หรือ acute respiratory distress syndrome (ARDS)

เมื่อเชื้อ COVID-19 เข้าสู่ร่างกาย เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะหลั่งสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (cytokines และ chemokines) ออกมา (humoral immunity) โดยเฉพาะ interleukin (IL)-8 ซึ่งจะดึงเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (เช่น neutrophils) เข้ามาเพื่อกำจัดเซลล์ที่มีการติดเชื้อ COVID-19<sup>18</sup> โดยการหลั่งสารเอนไซม์ เช่น neutrophil elastase (NE)<sup>19</sup> ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (เช่น ROS) และการทำลายเนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบติดต่อดังกล่าว โดยเฉพาะปอดเกิด cytokine storm<sup>20</sup> (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1: พยาธิสรีรวิทยาของ cytokine storm และบทบาทของ N-Acetylcysteine<sup>20</sup>

นอกเหนือจาก humoral immunity แล้ว เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อ COVID-19 [cellular mediated immunity (CMI) เช่น CD4+ และ CD8+ T cells] ก็มีบทบาทสำคัญ ซึ่งการทำงานของ CMI ดังกล่าวถูกควบคุมด้วยสมดุลของอนุมูลอิสระ (oxidant) และสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) เช่น glutathione ผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องมักมีปริมาณของ glutathione ลดลง ทำให้มี ROS มากขึ้น ทำให้การทำงานของ CMI ดังกล่าวผิดปกติ<sup>21,22</sup> ผู้ป่วยสูงอายุมักมีปริมาณของ T-lymphocyte น้อยลงตามอายุ<sup>23</sup> และมีระดับ neutralizing antibodies หลังการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ไม่สูงเท่าเด็กหรือคนหนุ่มสาว จึงทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังติดเชื้อ COVID-19 เช่น ปอดบวม หรือ ARDS เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ

AC อาจมีบทบาทในการป้องกันหรือรักษาโรค COVID-19 โดย

**1.ฤทธิ์ต้านไวรัสของ AC** RNA virus จำเป็นต้องใช้ NF- $\kappa$ B pathway ใน host cell เพื่อเพิ่มจำนวน มีการศึกษาพบว่าการยับยั้ง NF- $\kappa$ B pathway ดังกล่าวในเซลล์ที่ติดเชื้อ human coronavirus สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสใน host cell ได้<sup>24</sup> Geiler และคณะ<sup>25</sup> ในปี ค.ศ. 2010 พบว่า AC สามารถยับยั้ง NF- $\kappa$ B pathway และยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ human influenza virus (H5N1) ในเซลล์ปอดของมนุษย์ที่ติดเชื้อไวรัสดังกล่าวได้ นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า AC สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสชนิดอื่นด้วย เช่น human immunodeficiency virus (HIV)<sup>26</sup>, respiratory syncytial virus (RSV)<sup>27</sup> ในทางทฤษฎี AC จึงอาจยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ SARS-CoV-2 ได้ โดยการยับยั้ง NF- $\kappa$ B pathway

นอกจากนั้นเอนไซม์ main protease (Mpro) เป็นส่วนสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของ SARS-CoV-2 Guthappa และคณะ<sup>28</sup> ในปี ค.ศ. 2020 พบว่า AC สามารถจับกับ Cys-145 ซึ่งเป็น active site ของ Mpro และสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease และส่งผลให้มีการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ SARS-CoV-2 ได้

## 2. ฤทธิ์ปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันของร่างกาย Flora และคณะ

ในปี ค.ศ. 1997<sup>7</sup> พบว่าการรับประทาน AC 1,200 mg/d สามารถทำให้ CMI ดีขึ้นได้ โดยเปลี่ยนจากภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอม เช่น เชื้อไวรัส เชื้อแบคทีเรีย (anergy) เป็นภาวะที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมได้ตามปกติ (normoergy) ซึ่งผลดังกล่าวทำให้ลดอัตราการติดเชื้อ ความรุนแรง และระยะเวลาที่ติดเชื้อ influenza ได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า CMI ในผู้ป่วยสูงอายุ หรือผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องทำงานได้ไม่ดี เนื่องจากปริมาณ glutathione ที่ลดลง การให้ AC สามารถเพิ่มปริมาณ glutathione ในเซลล์ได้ ทำให้ ROS มีปริมาณน้อยลง ส่งผลให้การทำงานของ CMI ดีขึ้นได้

AC มีบทบาทต่อระบบ humoral immunity เช่นเดียวกัน มีการศึกษาพบว่า AC สามารถยับยั้ง NF- $\kappa$ B pathway ใน neutrophils ทำให้มีการหลั่ง cytokines และ chemokines รวมทั้ง NE ลดลง ทำให้เกิด ROS น้อยลงด้วย ส่งผลให้ความรุนแรงของ cytokine storm ลดลง<sup>29</sup> โดยไม่มีผลต่อหน้าที่อื่น ๆ ของ neutrophils เช่น phagocytosis หรือการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

มีการศึกษาที่พบว่า การให้ AC 1,200 mg/d โดยการรับประทาน สามารถลดการเกิดปอดบวมในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจที่ต้องนอนอยู่ใน intensive care units (ICU) ได้เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาหลอก<sup>30</sup> อีกการศึกษาหนึ่งพบว่า การให้ AC ทางเส้นเลือด (40 mg/kg/d) สามารถลดการใช้เครื่องช่วยหายใจ ลดอัตราการตาย และเพิ่มระดับของออกซิเจนในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ปอดได้<sup>31</sup> และมีอีกหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการให้ AC ไม่ว่าจะโดยการรับประทานหรือให้ทางเส้นเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ที่มีปอดบวมหรือมีอาการรุนแรงสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้<sup>32-35</sup>

จากหลักฐานดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่า AC อาจมีบทบาทในการป้องกันและรักษาโรค COVID-19<sup>36</sup> (ภาพที่ 2)

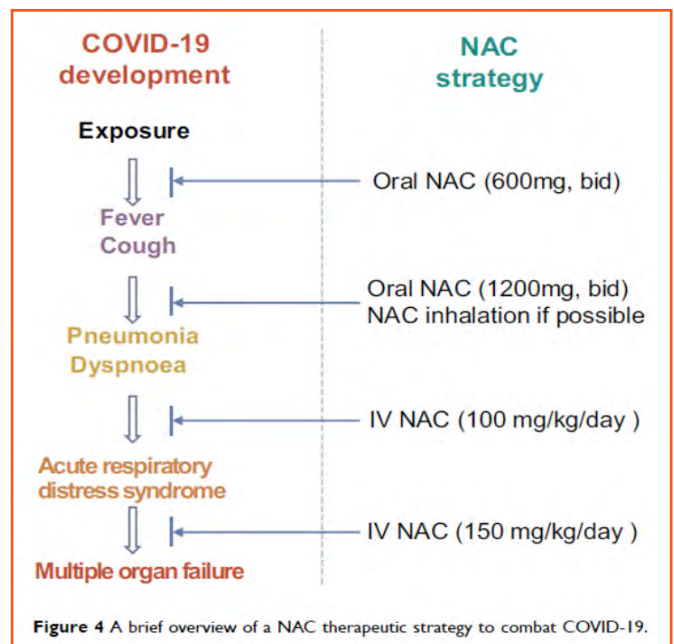


Figure 4 A brief overview of a NAC therapeutic strategy to combat COVID-19.

ภาพที่ 2: บทบาทของ N-Acetylcysteine ใน COVID-19<sup>36</sup>

1. ถ้ายังไม่ได้รับเชื้อ COVID-19 เข้าสู่ร่างกายอาจรับประทาน AC 600 mg bid เพื่อป้องกันการติดเชื้อ

2. ถ้ารับเชื้อ COVID-19 แล้ว เริ่มมีอาการ เช่น ไข้ ไอแห้ง ๆ อาจรับประทาน AC 1,200 mg bid เพื่อบรรเทาอาการ และหายจากการติดเชื้อเร็วขึ้น

3. ถ้าติดเชื้อ COVID-19 แล้วและมีอาการค่อนข้างรุนแรง แต่ยังไม่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจอาจใช้ AC ในรูปแบบการสูดฝอยละออง (inhalation by nebulizer) ร่วมกับการรับประทาน AC 1,200 mg bid ซึ่งอาจจะช่วยให้ผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ดีขึ้นและหายที่บ้านได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้หรือโรคหืดควรรับประทานยาต้านฮีสตามีนก่อนใช้ AC ในรูปแบบการสูดฝอยละออง เพื่อป้องกันผลข้างเคียง

4. ถ้าติดเชื้อ COVID-19 และมีปอดบวม หรือมีอาการเหนื่อยหอบ (dyspnea) แล้ว ควรให้ AC ทางเส้นเลือด 100 mg/kg/d อย่างน้อย 3 วัน เพื่อป้องกันการเกิด ARDS นอกเหนือจากการรักษาอื่น ๆ ตามมาตรฐาน

5. ถ้าติดเชื้อ COVID-19 และมี ARDS แล้ว ควรให้ AC ทางเส้นเลือด 150 mg/kg/d ในวันแรก และให้ AC 100 mg/kg/d อย่างน้อย 3 วัน เพื่อป้องกันอวัยวะของร่างกายล้มเหลว (multiple organ failure)

ดังนั้น AC จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีบทบาทในการป้องกันหรือรักษาโรค COVID-19 ที่มีราคาไม่แพง และมีผลข้างเคียงต่ำ โดยอาศัยฤทธิ์ antivirus, antioxidant, anti-inflammation และ immune-modulation อาจช่วยให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้ อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องรอผลการศึกษาโดยเฉพาะ randomized, controlled trial ในอนาคต เพื่อช่วยยืนยันถึงประสิทธิผลดังกล่าว

#### เอกสารอ้างอิง

- Sheffner AL. The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine. *Ann N Y Acad Sci* 1963;106:298-310.
- Todisco T, Polidori R, Rossi F, Iannacci L, Bruni B, Fedeli L, et al. Effect of N-acetylcysteine in subjects with slow pulmonary mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis Suppl* 1985;139:136-41.
- Zhao T, Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiol* 2010;10:140.
- Blasi F, Page C, Rossolini GM, Palleschi L, Matera MG, Rogliani P, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respiratory Medicine* 2016;117:190-7.
- 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;18(19):2942-8.
- Braskett M, Riedl MA. Novel antioxidant approaches to the treatment of upper airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(1):34-41.
- Flora SD, 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;10:1535-41.
- Hui DS, Lee N, Chan PK. Adjunctive therapies and immunomodulatory agents in the management of severe influenza. *Antiviral Res* 2013;98:410-6.
- Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63:1821-7.
- Del Rio C, Malani PN. COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* 2020;323(14):1339-40.
- Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation summary. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Accessed October 15, 2021.
- Novel Coronavirus Information Center. Available from: <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>. Accessed October 15, 2021.
- Coronavirus COVID-19 global cases by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ec6>. Accessed October 15, 2021.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323(14):1406-7.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730-41.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-medial-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed October 15, 2021.
- Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol* 2005;75(2):185-94.
- Stegelmeier AA, van Vloten JP, Mould RC, Klafuric EM, Minott JA, Wootton SK, et al. Myeloid Cells during Viral Infections and Inflammation. *Viruses* 2019;11(2):168.
- Mohanty RR, Padhy BM, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of N-acetyl cysteine (NAC) in preventing cytokine storm in COVID-19: review of current evidence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021 ;25(6):2802-7.
- Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol* 1990;45(2):M45-8.
- Ohru T. Interventions to prevent pneumonia in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2004;4(s1):92-5.
- Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint JP, Labelette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: central and effector memory cells in CD4(+) versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8(+) compartment. *Mech Ageing Dev* 2006;127(3):274-81.
- Poppe M, Wittig S, Jurida L, Bartkuhn M, Wilhelm J, Müller H, et al. The NF- $\kappa$ B-dependent and -independent transcriptome and chromatin landscapes of human coronavirus 229E-infected cells. *PLoS Pathog* 2017;13(3):e1006286.
- Geller J, Michaelis M, Nacz P, Leutz A, Langer K, Doerr HW, 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):413-20.
- Ho WZ, 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):1249-53.
- Mata M, Sarrion I, Armengot M, Carda C, Martinez I, Melero JA, et al. Respiratory syncytial virus inhibits ciliogenesis in differentiated normal human bronchial epithelial cells: effectiveness of N-acetylcysteine. *PLoS One* 2012;7(10):e48037.
- Guthappa R. Molecular Docking Studies of N-Acetyl Cysteine, Zinc Acetyl Cysteine and Niclosamide on SARS Cov 2 Protease and Its Comparison with Hydroxychloroquine. *Chemrxiv* 2020. doi:10.26434/chemrxiv.12161493.v1.
- Sadowska AM, Manuel-y-Keenoy B, Vertongen T, Schippers G, Radomska-Lesniewska D, Heytens E, et al. Effect of N-acetylcysteine on neutrophil activation markers in healthy volunteers: in vivo and in vitro study. *Pharmacol Res* 2006;53(3):216-25.
- Sharafkhan M, Abdolrazzaghejad A, Zarinfar N, Mohammadbeigi A, Massoudifar A, Abaszadeh S. Safety and efficacy of N-acetyl-cysteine for prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Med Gas Res* 2018;8(1):19-23.
- Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverrière MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest* 1994;105(1):190-4.
- Liu Y, Wang M, Luo G, Qian X, Wu C, Zhang Y, et al. Experience of N-acetylcysteine airway management in the successful treatment of one case of critical condition with COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(42):e22577.
- Nasi A, McArdle S, Gaudernack G, Westman G, Melief C, Rockberg J, et al. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol Rep* 2020;7:768-71.
- Ibrahim H, Peri A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol* 2020;219:108544.
- Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: a report of 2 cases. *Respir Med Case Rep* 2020;30:101063.
- Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:1047-55.