

А.П. Міроненко, д.м.н., професор, ДУ «Київський міський центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України»

## Обґрунтування підходів до противірусної терапії респіраторних інфекцій на основі доказової медицини



На щастя, існує не так багато збудників інфекційних хвороб, які спричиняють епідемії або пандемії. Але кількість їхніх жертв серед людей може налічувати мільйони. Найнебезпечнішими, з огляду на швидкість поширення та кількість уражених осіб, є саме ті, що передаються через повітря. Це зумовлено найлегшим механізмом передачі патогенів, які спричиняють респіраторні захворювання. У довакцинальну еру натуральна віспа, дифтерія, кір та інші інфекційні хвороби були причиною вкрай високої смертності, особливо серед дитячого населення. Після створення та масового застосування вакцин проти цих небезпечних хвороб епідемії або припинилися, або набули мінімального масштабу, а натуральна віспа навіть була повністю ліквідована в світі. Останній її осередок у 70-х роках минулого століття – Індія.



А.П. Міроненко

Протягом останніх >100 років людство мало справу зі щорічними епідеміями грипу, а періодично – і з його пандеміями. Так, у ХХ ст. відбулося 4 пандемії грипу, зумовлені різними збудниками, а в ХХІ ст. остання пандемія грипу трапилася в 2009 році, спричинена потрійним реасортантом, – новим вірусом А(Н1N1) рdm09. Через 10 років після останньої пандемії грипу (в грудні 2019 року) людство сколихнула звістка про появу абсолютно нового респіраторного збудника сімейства коронавірусів, який зумовив тяжке респіраторне захворювання, що часто закінчувалося летально. І вже 11 березня 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) оголошено про пандемію коронавірусної хвороби, спричинену новим для людей вірусом SARS-CoV-2, яку назвали COVID-19.

За даними ВООЗ, у світі щороку реєструється ≈1 млрд випадків грипу, в т. ч. 3-5 млн випадків тяжкого захворювання. Грип спричиняє від 290 000 до 650 000 смертей щороку, причому 99% з них спостерігається серед дітей віком <5 років від інфекцій нижніх дихальних шляхів, пов'язаних із грипом, припадає на країни, що розвиваються [1].

Із грудня 2019 року в усьому світі зареєстровано >760 млн випадків захворювання на COVID-19, включаючи 6,9 млн летальних випадків, але є підстави припускати, що насправді ці цифри вищі [2].

Отже, на сьогодні найнебезпечнішими є збудники, здатні швидко змінюватися за рахунок накопичення мутацій, як-от бета-коронавіруси, що спричиняють COVID-19, а також за рахунок накопичення мутацій та обміну фрагментами (реасортації) з вірусами птахів і тварин, наприклад, віруси грипу.

Хоча існують вакцини проти грипу та COVID-19, наявна мінливість цих збудників створює проблеми з виготовленням саме актуальних вакцин. Людство перебуває у постійній гонитві за мінливістю цих збудників, щоб забезпечити ефективність використовуваних вакцин. Окрім того, у випадку виникнення пандемії створення вакцин до нового збудника потребує часу, якого в людства немає. Друга проблема – низький рівень щеплень у населення через недостатню обізнаність (особливо це стосується грипу).

Інша стратегія стримування, а також запобігання тяжким і летальним випадкам, особливо в групах медичного ризику (люди з наявною хронічною патологією, особи віком >65 років), – застосування противірусних препаратів прямої дії з доведеною ефективністю, вивченим механізмом дії. До таких належать лише ті, щодо яких проведено якісно організовані клінічні дослідження.

Відомий факт: як грип, так і COVID-19 мають тенденцію до тяжкого перебігу хвороби в пацієнтів із наявними хронічними основними захворюваннями, тому застосування противірусних препаратів для цих категорій осіб є вкрай важливим із метою запобігання ускладненням і тяжкому перебігу хвороби, а також летальному випадку.

Оскільки одержання сполук, що чинять противірусну активність, потребує багато часу та ресурсів; наразі ефективних противірусних препаратів мало. Препаратів із вивченим механізмом противірусної дії та доведеною ефективністю – ще менше.

Цілком зрозуміло, що ефективність застосованих противірусних препаратів підвищиться, якщо розпочати лікування якнайшвидше після появи симптомів хвороби. Однак з огляду на досить тривалий період хвороби при COVID-19 застосування противірусних препаратів прямої дії та в пізніші терміни після початку хвороби стримуватиме репродукцію вірусу в організмі хворого.

Наразі точаться дискусії про доцільність та ефективність пізнього (після 48 год із початку хвороби) використання противірусних препаратів прямої дії. Зі зрозумілих причин хворий часто не потрапляє у перші дні хвороби до лікаря, тому лікар часто має дилему: призначити чи ні противірусні препарати прямої дії у терміни, якщо лікування може бути розпочато вже після 48 год із початку хвороби.

Зібрано інформацію про препарати, для неупередженого вивчення яких проведено клінічні дослідження з термінами початку лікування після 48 год із початку хвороби. Йдеться

про багатоцентрові подвійні сліпі рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження, які забезпечують принципи доказової медицини. Це озельтамівір, що належить до інгібіторів нейрамінідази, розроблений для лікування грипу в людей з обтяжливими станами та високим ризиком несприятливих наслідків хвороби; енісамію йодид (лікарський засіб Амізон®), який належить до інгібіторів вірусної РНК-залежної РНК-полімерази (фермент, наявний як у вірусі грипу, так і у вірусі SARS-CoV-2, котрий зумовлює COVID-19, а також у деяких інших вірусах). Обидва препарати належать до противірусних засобів прямої дії з доведеною ефективністю. Було використано опубліковані дані щодо проведених клінічних досліджень цих препаратів [3-5].

У таблиці 1 сисло представлено основні результати клінічних досліджень препаратів енісамію йодид та озельтамівір проти грипу й енісамію йодид проти COVID-19 за умови їхнього використання в різні терміни від початку хвороби.

Таблиця 1. Основні результати клінічних досліджень препаратів енісамію йодид та озельтамівір проти грипу й енісамію йодид проти COVID-19

Назва препарату, призначення	Код клінічного дослідження	Терміни проведення клінічного дослідження	Терміни початку застосування препарату з настанням хвороби	Клінічний ефект	Кількість летальних випадків
Озельтамівір проти грипу	NCT00707941	травень 2008 – грудень 2010 року	до 5 діб	середня тривалість симптомів – 3 дні	0
Плацебо				середня тривалість симптомів – 4 дні	0
Енісамій проти грипу	NCT04682444	2009-2010 роки	1 доба	на 14-й день одужали 93,9%	0
Плацебо				на 14-й день одужали 32,5%	0
Енісамій проти COVID-19	FK/FAV00A-CoV2020	червень 2020 – березень 2021 року	до 4 діб	статистично достовірні дані щодо запобігання погіршенню стану пацієнта та розвитку тяжкої дихальної недостатності й розвитку ускладнень. Час до покращення стану пацієнта складає 8 днів	0
Плацебо				час до покращення стану пацієнта – 13 днів	3

Можна узагальнити, що лікування грипу озельтамівіром зумовило помірне скорочення тривалості симптомів на 1 день порівняно із групою плацебо, навіть якщо лікування розпочали через 2-5 діб після початку захворювання.

Дані клінічного дослідження енісамію щодо грипу засвідчили, що повне одужання пацієнтів у групі, котра одержувала енісамій, відбулося в 93,9% на 14-й день, а в групі плацебо на цей час повністю одужали лише 32,5%.

Лікування COVID-19 енісамію йодидом спричинило покращення стану пацієнта на 5 днів порівняно із групою плацебо, навіть якщо лікування розпочали через 4 доби після початку захворювання. Жодного летального випадку в групі енісамію не було зафіксовано (на відміну від групи плацебо – 3 летальні випадки).

Для препарату енісамію йодид також проводилася оцінка стану хворого за модифікованою шкалою ВООЗ (табл. 2); одержано цілком позитивний результат – у групі спостереження терапія із застосуванням енісамію достовірно (p=0,00945) пришвидшувала покращення стану хворого на COVID-19

на 2 бали за вищенаведеною модифікованою шкалою ВООЗ порівняно із групою пацієнтів, які отримували плацебо.

Таблиця 2. Оцінка стану хворого за модифікованою шкалою ВООЗ

Бал	Стан хворого, що відповідає певному балу
1	Смерть
2	Госпіталізований потребує штучної вентиляції легень або екстракорпоральної мембранної оксигенації
3	Госпіталізований потребує неінвазивної вентиляції або високопоточної оксигенотерапії
4	Госпіталізований потребує додаткової терапії киснем
5	Госпіталізований не потребує додаткової терапії киснем, але потребує постійної медичної допомоги (пов'язана з COVID-19 або інша)
6	Госпіталізований не потребує додаткової терапії киснем і більше не потребує постійної медичної допомоги. Не госпіталізований, але існує обмеження діяльності та/або потребує підтримувальної терапії киснем удома
7	Не госпіталізований, але існує обмеження діяльності та/або потребує підтримувальної терапії киснем удома
8	Не госпіталізований, обмежень у діяльності немає

Також проаналізовано відгуки окремих лікарів, котрі мають вагомий практичний досвід. Зокрема, доктор медичних наук Сабріна Фелсон, що має значний практичний досвід і працює у медичному центрі в справах ветеранів на Манхеттені (США), радить на сторінках WebMD, як застосовувати противірусні препарати: вони рекомендовані як для лікування, так і для профілактики. Противірусні препарати найкраще діють, якщо їх прийняти протягом 48 год після появи симптомів грипу, але вони також можуть надати користь, якщо прийняти їх пізніше. Ці ліки можуть скоротити тривалість перебігу хвороби на 1-2 дні, якщо йдеться про грип, а також запобігти його тяжким ускладненням [6].

Моніторинг за циркуляцією вірусів грипу та SARS-CoV-2 в Україні за останні 3 роки дозволив переконалися, що обидва збудники активно циркулюють протягом холодної пори року. Мікст-інфекції, коли в одного і того самого пацієнта одночасно виявляється вірус грипу і вірус SARS-CoV-2, не є рідкістю, тому клініцисти повинні знати, що позитивний результат тесту на грип не виключає інфікування вірусом SARS-CoV-2, а також навпаки. Саме тому під час обрання лікування, коли проведення тестування наразі не є доступним, слід призначити препарати, що можуть стримувати репродукцію обох вірусів, до яких належить енісамію йодид.

Окремо варто зупинитися на препаратах, виготовлених на основі моноклональних антитіл. Вони стали популярними під час пандемії COVID-19. Проблема їхнього використання полягає у тому, що вони ефективні лише проти того варіанта/субваріанта вірусу, до якого вони виготовлені. Якщо розглядати лікування цими препаратами COVID-19 на сьогодні, слід урахувати колосальну чисельність субваріантів варіанта вірусу Омікрон, що циркулюють одночасно. Лише в Україні за останні пів року виявлено >30 субваріантів [7]. Із цієї причини препарати на основі моноклональних антитіл могли використовуватися лише на перших стадіях пандемії, коли поява нових варіантів/субваріантів відбувалася не так швидко, як зараз. Поява нових субваріантів поки що непрогнозована, а створення моноклональних антитіл до всіх субваріантів неможлива.

Отже, слід зазначити, що основна мета використання противірусних препаратів як за грипу, так і при COVID-19 – уникнути ускладнень, тяжкого перебігу хвороби в пацієнтів, летальних випадків, тому пріоритетними групами противірусного лікування є особи з підвищеним ризиком розвитку ускладнень грипу чи COVID-19. З огляду на достовірні дані клінічних випробувань слід завжди розглядати призначення противірусних препаратів, навіть якщо минуло >48 год із початку захворювання.

Для найбільш раннього початку лікування найкраще мати в домашній аптечці перевірений противірусний лікарський засіб прямої дії.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Амізон®

**оригінальний протівірусний засіб  
з прямою протівірусною дією<sup>1</sup>**



**Амізон Макс довів протівірусну ефективність  
при COVID-19 в багатоцентровому подвійному  
рандомізованому, плацебо-контрольованому  
клінічному дослідженні<sup>2</sup>**

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3- Реєстраційне посвідчення № P/97/70/15 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 березня 2000 р. № 1422)  
Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. № UA/6493/01/01, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 90), Р.П. № UA/6493/01/02, від «28» квітня 2017 р. (наказ МОЗ України від «20» січня 2021 р. № 478), Р.П. № UA/12415/01/01, від «6» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), РП UA/11862/01/01 №2779 від 02.12.2020. Виробник, АТ «Фармак». Місцезнаходження, Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Тел: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86 / e-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua UKR/ПРОМО/02/2023/AMIZON/001