



Сучасні підходи до лікування ГРВІ.

Амізон: результати міжнародних досліджень

5 березня під егідою ПАТ «Фармак» відбувся науковий форум у форматі телемосту з лікарями-практиками Києва, Львова, Харкова, Одеси, Дніпра і Краматорська, присвячений обговоренню сучасних підходів до лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) з використанням оригінального противірусного препарату системної дії – енісаміуму йодиду, відомого під торговою назвою Амізон.



Роботу телемосту було розпочато з доповіді **головного наукового консультанта ПАТ «Фармак», доктора медичних наук Віктора Михайловича Маргітича**, в якій він розповів про результати міжнародних досліджень противірусної

дії енісаміуму щодо вірусу грипу, а також коротко зупинився на історії створення препарату Амізон. Енісаміум йодид було розроблено в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та вироблено на потужностях ПАТ «Фармак». У 1997 р. Амізон зареєстровано як ненаркотичний анагетик; науковці звернули увагу на високу клінічну ефективність Амізону в пацієнтів із ГРВІ, що проявлялася послабленням симптомів та скороченням часу перебігу захворювання, а також істотним зниженням частоти розвитку ускладнень на кшталт синуситу, середнього отиту та пневмонії. Пояснити такі ефекти лише протизапальними властивостями було досить складно.

Член-кореспондент НАНУ, НАМНУ, РАМН, доктор медичних наук, професор А.Ф. Фролов висловив припущення, що препарат Амізон може виявляти противірусну активність. У 2005 р. А.Ф. Фролов в експериментах in vitro вперше довів противірусну дію енісаміуму йодиду, а вже з 2008 р. ПАТ «Фармак» розпочав глобальну кампанію з клінічного і неклінічного вивчення енісаміуму йодиду з метою виведення препарату на світовий фармацевтичний ринок. Неклінічна програма передбачала проведення повного комплексу фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень в авторитетних науково-дослідних інститутах і лабораторіях Німеччини, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії та США.

У дослідженнях енісаміуму in vitro (клітини A549, Caco2, RD, NHBE) продемонстровано пригнічення реплікації вірусів грипу типу А і В (H1N1, H3N2), в тому числі вископатогенних штамів H5N1, H7N9). Встановлено, що ця молекула виявляє противірусну дію також щодо коронавірусу і респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ). Дослідження in vivo, виконані на тхорах, підтвердили протигрипозну дію енісаміуму йодиду.

В.М. Маргітич зауважив, що при вивченні токсичності енісаміуму йодиду мутагенної/канцерогенної активності не виявлено. Оскільки ознаки генотоксичної дії енісаміуму йодиду були відсутні, додаткові дослідження його канцерогенної активності не проводилися. Також не зафіксовано

токсичної дії енісаміуму йодиду на центральну нервову систему, легені, щитоподібну залозу, серцево-судинну систему.



Логічним продовженням цього виступу стала доповідь **старшого наукового співробітника відділу мікробіології і молекулярної біології IITRI (Illinois Institute of Technology Research Institute), м. Чикаго, США, Девіда Алана**

Больца. Починаючи свій виступ, доповідач нагадав учасникам телемосту про епідемію, зумовлені різними вірусами грипу протягом 1918-2017 рр., і значну кількість жертв свинячого, гонконгського, іспанського вірусів грипу.

Вірус грипу є РНК-негативним вірусом. Цикл реплікації вірусу грипу складається з декількох етапів і полягає в проникненні вірусу в епітеліальну клітину, вивільненні вірусної РНК, її транскрипції і трансляції і подальшому виході вірусу з клітини. Найвні противірусні препарати впливають на різні етапи реплікації вірусу, блокуючи зв'язування з рецепторами, перешкоджаючи його проникненню в клітину або вивільненню з неї, пригнічуючи процеси транскрипції і трансляції вірусної РНК.

Девід Больц із колегами досліджували противірусну дію енісаміуму в культурі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, як позитивний контроль використовували озельтамівір, поверхневі змиви отримували через 24 год після інюкуляції. Також аналізували противірусну дію стосовно різних штамів вірусу грипу, у т. ч. А/California, А/Perth, А/Georgia, В/Texas, пташиного грипу H5 і H7, вивчали здатність енісаміуму зменшувати ефект множинного інфікування через 24 і 48 год після інюкуляції вірусу. Встановлено, що енісаміум має пряму дозозалежну противірусну дію щодо вірусів грипу А, В, РСВ, коронавірусів, а також вископатогенних штамів вірусів грипу. Він пригнічує реплікацію, транскрипцію вірусної РНК та експресію антигенів штамів вірусу грипу. Встановлено, що максимальна противірусна активність енісаміуму йодиду реєструється при введенні препарату протягом 4-8 год після інюкуляції вірусу. Завершуючи виступ, Девід Больц звернув увагу, що на сьогодні Амізон представлено на фармацевтичних ринках 11 країн світу, а його ефективність вивчається в міжнародних клінічних дослідженнях у західних країнах.



Доповідь про клінічну ефективність і профіль безпеки лікарського засобу Амізон у західних країнах представила **завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця**

(м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська. При веденні хворих на грип/ГРВІ лікарі часто стикаються з відсутністю препаратів універсальної дії та доступних способів специфічної профілактики (крім грипу), субоптимальною ефективністю протигрипозної вакцинації, проблемою вірусної резистентності до деяких лікарських засобів (римантадин), обмеженням доступом до інгібіторів вірусної нейрамінідази. Тому, на думку професора О.А. Голубовської, необхідно мати ефективний і доступний противірусний препарат, яким є Амізон. Доповідач наголосила, що клінічні дослідження Амізону проводилися переважно в країнах Західної Європи: дослідження ІА, ІС та ІD фази – в Австрії, ІВ фази – у Німеччині, ІІ фази – у Німеччині, Австрії, Канаді, ІІІ фази – у Російській Федерації. Державний експертний центр не зафіксував жодного випадку відсутності ефективності енісаміуму йодиду протягом 2011-2019 рр. За цей час зафіксовано лише 354 випадки побічних явищ, пов'язаних, імовірно, із застосуванням енісаміуму йодиду, тобто частота небажаних ефектів при прийомі Амізону становить 0,01%, що, відповідно до критеріїв ВООЗ, трактується як рідкісне виникнення побічних реакцій.

У своєму виступі професор О.А. Голубовська коротко охарактеризувала результати застосування Амізону. Клінічні дослідження І фази, присвячені вивченню безпеки та фармакокінетики енісаміуму, проводилися в Австрії та Німеччині за участю здорових добровольців. У цих дослідженнях вивчався рівень екскреції йодиду із сечею після прийому Амізону. Встановлено, що з енісаміуму утворюються мінорні метаболіти – його гідрокси- та глюкуроніл-похідні, кількість яких не перевищує 5% від загальної кількості активної речовини в плазмі крові здорових добровольців. При цьому 96,4% йодиду, що надійшов в організм з Амізоном, виводиться протягом перших кількох днів після прийому. Йодид, який входить до молекули Амізону, не чинить несприятливого впливу на функцію щитоподібної залози;

адже надлишкове надходження йодиду запускає ефект Вольфа-Чайкофф – блокаду поглинання йодиду щитоподібною залозою. На відміну від молекулярного йоду або ковалентно зв'язаного з органічною сполукою йоду, йодид не є токсичним. Саме тому йодид калію ефективно використовували для попередження надходження радіоактивного йоду до щитоподібною залози під час аварії на Чорнобильській АЕС. Клінічні дослідження ІІІ фази було проведено на базі ФДБЗ «Науково-дослідний інститут грипу ім. А.О. Смординцева» (Російська Федерація) у вигляді рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. У ньому взяли участь 100 пацієнтів віком 18-60 років з підтвердженим діагнозом грипу/ГРВІ, яких рандомізували для прийому Амізону (0,5 г 3 р/добу) або плацебо протягом 7 днів. Терапія Амізоном сприяла зменшенню кількості вірусних антигенів у назальних мазках, при цьому найбільш виражений противірусний ефект зафіксовано при інфікуванні вірусами грипу, парогрипу, РСВ. Доведено, що прийом Амізону супроводжувався скороченням тривалості періоду лихоманки на 1,1 дня; на 3-й день терапії Амізоном поліпшення самопочуття констатували 43,3% пацієнтів основної групи і лише 15% хворих контрольної групи.

Доцільність та безпеку призначення Амізону досліджували також у дітей. У клінічному дослідженні підлітків 12-18 років (n=140) рандомізували для прийому 250 мг Амізону 3 р/добу впродовж 7 днів або проведення симптоматичної терапії без застосування противірусного препарату. Терапія Амізоном дала змогу досягти поліпшення загального самопочуття вже на 4-й день, а також купірувати симптоми захворювання на 1-2 дні раніше, ніж у групі порівняння. Насамкінець доповідач підкреслила, що у 2019 р. ВООЗ включила енісаміум йодид до класифікації АТС/DDD; тепер цей лікарський препарат має код АТС J05AX17 (Antivirals for Systemic Use – противірусні препарати для системного застосування).



Доповідь «Клініко-експериментальні дані застосування енісаміуму йодиду в лікуванні респіраторної патології в дітей» **завідувача кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету**

ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Юрія Володимировича Марушка була представлена в одеській аудиторії, яка брала участь у телемості. Доповідач наголосив, що вакцинація, на жаль, не гарантує захисту від вірусу грипу/ГРВІ через невідповідність складу вакцини актуальному різновиду вірусу,





який зумовив епідемію. Доповідач представив учасникам телемосту результати власних досліджень, під час яких дітям віком 3-6 років призначали педіатричну форму випуску Амізону. Вітчизняні педіатри довели, що в порівнянні зі жарознижувальними засобами призначення енісаміуму йодиду сприяє швидкому поліпшенню загального самопочуття, нівелюванню інтоксикації, нормалізації температури тіла. Під керівництвом професора Ю.В. Марушка проведено ще одне дослідження, в якому Амізон призначався дітям зі схильністю до алергії та з atopічним дерматитом. Доведено, що самостійна терапія Амізоном не призводила до загострень алергічних захворювань, а його комбінація з H₁-блокатором 2-го покоління (Едем (дезлоратадином)) у пацієнтів із супутнім atopічним дерматитом сприяла купіруванню інфекційного процесу та нівелюванню клініки atopічного дерматиту. Таким чином, застосування Амізону в дітей віком 3-6 років сприяє швидкому одужанню і зменшенню симптомів грипу/ГРВІ. Препарат добре переноситься, побічні дії при його прийомі не зареєстровані. У дітей з алергічними реакціями в анамнезі доцільно додавати Амізон до схеми лікування, а для купірування загострення atopічного дерматиту під впливом ГРВІ рекомендовано використовувати комбінацію препаратів Амізон та Едем.



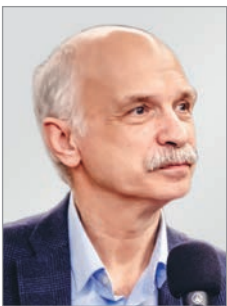
Від імені київської аудиторії телемоству виступила завідувач відділу респіраторних та вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», доктор

медичних наук, професор Алла Петрівна Мироненко. Доповідач ознайомила учасників з основними результатами досліджень ефективності Амізону, проведених під керівництвом члена-кореспондента НАНУ, НАМНУ, РАМН, доктора медичних наук, професора А. Ф. Фролова. В одному з них узяли участь хворі на грип, яких рандомізували для прийому Амізону (n=208) або проведення симптоматичної терапії без призначення цього протівірусного препарату (n=96). Виявили, що в порівнянні з плацебо прийом Амізону асоціювався з достовірним послабленням загальних та катаральних симптомів. В іншій роботі, виконаній також під керівництвом А. Ф. Фролова, показано, що профілактичний прийом Амізону в низці областей АР Крим, у яких у 2006 р. активно проводилися заходи щодо профілактики захворювання на грип за допомогою Амізону в групах ризику, дав змогу попередити розвиток інфекційної респіраторної патології в порівнянні з тією частиною населення півострова, яка не одержувала профілактично Амізон.

Професор А.П. Мироненко зауважила, що для досягнення терапевтичного ефекту Амізону необхідно застосовувати оптимальне дозування: 500 мг 3 р/добу протягом 7 днів, а також призначати препарат якомога раніше після початку захворювання. На думку Алли Петрівни, Амізон слід включити до складу домашньої аптечки, щоб мати змогу в потрібний момент прийняти лікувальну дозу ефективного противірусного препарату.



віла учасникам телеконференції про особливості застосування протівірусного препарату в дітей з точки зору доказової медицини. Згідно з діючими рекомендаціями, вакцинацію проти грипу проводять за 2-3 міс до очікуваного початку епідемії з використанням вакцини, що відповідає домінуючому штамму вірусу та зазвичай містить антигени 3 штамів. Сезонні вакцинації забезпечують тимчасовий (хоча й неповний) захист від вірусів грипу А і В, проте можлива невідповідність штамового складу вакцини актуальному різновиду вірусу. У зв'язку з цим разом з вакцинацією необхідно мати змогу застосувати ефективний протівірусний препарат. **Доведено, що ранній початок протівірусної терапії (протягом 48 год після появи перших симптомів) дає змогу скоротити тривалість захворювання приблизно на 1 день, знизити ризик ускладнень та ймовірність детального результату в пацієнтів із супутньою патологією.** Однак поява штамів вірусів, резистентних до озельтамівіру та занамівіру, може потребувати зміни рекомендацій щодо використання протівірусних препаратів. Як альтернативний препарат, імовірно, буде застосовуватися Амізон, який довів свою ефективність у незалежних міжнародних дослідженнях: енісаміум йодид зменшував реплікаційний вірус грипу, що тестувалися, у т. ч. штамів H1N1 з мутацією H275Y нейрамінідази (вірусу грипу, резистентного до озельтамівіру). **Виражена протівірусна дія енісаміуму йодиду (Амізону) дала змогу представити цей препарат на міжнародному рівні як лікарський засіб із групи J05AX17 (протівірусні засоби).** У педіатричній практиці (у дітей 12-18 років) для лікування грипу/ГРВІ слід використовувати Амізон у дозі 250 мг 3 р/добу протягом 5-7 днів.



У Харкові почесну місію представити інформацію про енісаміум йодид було покладено на завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора **Сергія Олександровича Крамарьова**. За словами доповідача, грип у дітей має дуже підступний перебіг: у будь-який момент захворювання може ускладнитися розвитком середнього отиту, синуситу, паротиту, пневмонії, міокардиту, міозиту, рабдоміолізу, енцефаліту, бактеріальної коінфекції, синдрому Рея, синдрому токсичного шоку, раптовою смертю. Протягом останніх років у світі з'явилося кілька нових противірусних препаратів, серед яких для лікування неускладненого грипу в дитячих пацієнтів призначений енісаміум йодид (Амізон).

Значний інтерес в учасників телемоству викликала доповідь «Терапія гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей», представлена



Абатуровим. У своєму виступі лектор приділив велику увагу алгоритму функціонування неспецифічного захисту респіраторного тракту від інфекційних захворювань і механізмам дії противірусних препаратів. Коментуючи особливості лікування вірусних інфекцій у дітей, доповідач наголосив на доцільності призначення лікарських засобів згідно з принципомом, сформульованим академіком А. Вотчалом: «Менше ліків, лише найнеобхідніші». Зважаючи на особливості дії деяких противірусних препаратів (вплив лише на певні штами, збільшення кількості резистентних вірусів), слід застосовувати в практичній діяльності нові противірусні препарати з широким спектром противірусної дії, до яких відсутня резистентність.

в дніпропетровській аудиторії завідувачем кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктором медичних наук, професором Олександром Євгеновичем

До таких лікарських засобів професор О.Є. Абатуров відносить енісаміум йодид, який у педіатричній практиці відомий під торговою назвою Амізончик (в 1 мл сиропу містяться 10 мг діючої речовини). Амізончик призначають дітям віком 3-4 роки по 5 мл (50 мг), 4-5 років – по 6 мл (60 мг), 5-6 років – по 7 мл (70 мг) 3 р/добу протягом 5-7 днів. Застосування Амізончику сприяє поліпшенню загального стану, достовірному зниженню температури тіла на 2-й день лікування, зниженню вираженості інтоксикації на 3-й день терапії, нівелюванню деяких клінічних симптомів захворювання, зокрема кашлю та хрипів у легенях.

Таким чином, результати численних незалежних наукових досліджень, виконаних у Європі та США, продемонстрували високу противірусну ефективність енісаміуму, його низьку токсичність та високий профіль безпеки. Цього року ВООЗ визнала Амізон як противірусний препарат для лікування грипу, включивши його до свого Індексу АТC/DDD. Амізон є сучасним перспективним лікарським засобом для лікування грипу та деяких інших ГРВІ у дорослих і дітей.

Підготувала **Лада Матвєєва**

[illegible]