



Нові стратегії лікування COVID-19



Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) є загрозою для громадського здоров'я в усьому світі. Високі показники госпіталізації пов'язані з відсутністю специфічної противірусної терапії на ранніх етапах захворювання. Цьому й іншим питанням була присвячена науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові стратегії лікування COVID-19», яка відбулася 29 жовтня під егідою АТ «Фармак».

Головний науковий консультант АТ «Фармак», доктор медичних наук Віктор Маргітич представив доповідь «Амізон – противірусний засіб широкого спектра дії». Клінічна практика показує, що Амізон, до якого пацієнти отримали доступ іще 1997 року, є ефективним засобом для лікування грипу, COVID-19 середньої тяжкості й інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Донедавна механізм противірусної дії препарату був невідомий; його діюча речовина – енісаміуму йодид – спершу була віднесена до ненаркотичних анагетиків. Цю сполуку розробили вчені ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». З часом член-кореспондент НАН і НАМН України, РАМН, доктор медичних наук, професор А.Ф. Фролов та інші науковці звернули увагу на високу клінічну ефективність Амізону при респіраторних вірусних інфекціях, зокрема при грипі. Позитивна динаміка проявлялася в зниженні ступеня тяжкості симптомів, тривалості захворювання та ризику розвитку ускладнень – синуситу, отиту, пневмонії. Згідно з рішенням Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України від вересня 2021 року Амізон Макс рекомендовано до застосування для лікування COVID-19 середньої тяжкості. Наразі повний цикл виробництва Амізону в умовах cGMP здійснюється на потужностях АТ «Фармак».

Завдяки високому профілю безпеки та підтвердженій противірусній активності проти грипу та ГРВІ Всесвітня організація

охорони здоров'я (ВООЗ) присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код – J05AX17, який імплементовано в індексі АТС/DDD. Це дало Амізону змогу вийти на міжнародний ринок як засіб прямої противірусної дії. Результати випробувань в Оксфордському та Кембриджському університетах довели, що противірусна дія препарату реалізується завдяки пригніченню реплікації вірусів SARS-CoV-2 та грипу внаслідок інгібування їхньої РНК-залежної РНК-полімерази.

У дослідженнях продемонстровано, що за противірусну ефективність енісаміуму йодиду відповідає його активний метаболіт VR17-04. Отримані результати стали поштовхом для подальшого вивчення впливу препарату Амізон Макс у фазі III клінічних досліджень, а саме оцінки його безпеки й ефективності в лікуванні госпітальних пацієнтів із COVID-19 середньої тяжкості. Крім того, в численних міжнародних дослідженнях встановлено противірусну ефективність енісаміуму йодиду не лише проти SARS-CoV-2, а й проти сезонного штаму коронавірусу NL63, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу денге, сезонних штамів грипу А (H1N1, H3N2) та В, вископатогенних вірусів грипу H5N1 та H7N9 тощо.

Доктор медичних наук Елена Говоркова (відділення інфекційних захворювань Дитячої науково-дослідної лікарні ім. Св. Юди, м. Мемфіс, США) зауважила, що метою амбулаторного лікування

є запобігання госпіталізації. На I етапі захворювання (вірусна фаза) високу ефективність проявляють противірусні препарати; на II (легенева фаза) та III (гіперзапалення) етапах, які характеризуються тяжким перебігом, застосування цих засобів не сприяє покращенню стану. Загалом існують дві групи противірусних препаратів для лікування COVID-19: ті, що впливають на реплікацію вірусу (моноклональні антитіла, плазма реконвалесцентів, низькомолекулярні сполуки), та засоби, які модулюють імунну відповідь. Украй важливо своєчасно, за ранніх симптомів призначати пацієнтам противірусні препарати, коли ці засоби справді зможуть проявити максимальну ефективність і запобігти прогресуванню.

На думку **доктора філософії Інституту хімії та біохімії (м. Мілан, Італія) Стефано Еллі**, завдяки відкриттю структури й життєвого циклу SARS-CoV-2 та вивченню механізму дії препарату Амізон Макс можна беззаперечно стверджувати, що його активний метаболіт здатний пригнічувати реплікацію вірусної РНК. За допомогою методу молекулярного докінгу визначено місце, де молекула препарату взаємодіє з вірусною РНК-полімеразою. Результати дослідження продемонстрували, що при збільшенні концентрації енісаміуму пропорційно зменшувалися процеси синтезу вірусної РНК. На основі цього розраховано концентрацію препарату, потрібну для зменшення реплікації на 50%. Отже, ще одним

аргументом на користь ефективності препарату Амізон Макс є відкриття механізму його прямого інгібування вірусної РНК-залежної РНК-полімерази за допомогою активного метаболіту VR17-04.

Представник ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» Павло Бабіч у своєму виступі «Дослідження III фази препарату Амізон Макс у пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості» навів переконливі дані щодо дієвості засобу.

Для підтвердження ефективності та безпеки препарату Амізон Макс у лікуванні хворих на COVID-19 було виконано багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, сплановане та проведене відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP). Випробування здійснювалося в 14 клінічних центрах різних регіонів України. Популяція ІТТ (intention-to-treat) налічувала 285 пацієнтів, серед яких 143 – у групі плацебо та 142 – у групі препарату Амізон Макс. У популяцію для аналізу безпеки включили 582 пацієнтів, які хоча б один раз прийняли досліджуваний лікарський засіб (289 – плацебо, 293 – Амізон Макс).

Висновок щодо ефективності препарату Амізон Макс було зроблено на підставі результатів за первинною кінцевою точкою для ІТТ-популяції (час від дня рандомізації до покращення стану пацієнта принаймні на 2 бали згідно з модифікованою шкалою тяжкості стану



ВООЗ). У процесі лікування ранговий критерій між групами препарату Амізон Макс і плацебо показав високу значущість ($p=0,00945$), що засвідчило вищу ефективність лікарського засобу Амізон Макс порівняно з плацебо. За допомогою кластерного аналізу було виділено групу пацієнтів, у котрих Амізон Макс виявляв найбільш виражений клінічний ефект, – це особи віком понад 50 років. Для них рівень значущості був майже у 2 рази вищим за такий у загальній групі ($p=0,00486$).

Медіана часу до настання покращення становила 13 днів для плацебо та 9 днів для препарату Амізон Макс (рівень значущості: $p=0,0051$) у пацієнтів, які протягом декількох днів після виникнення перших симптомів розпочинали лікування. До початку терапії всі пацієнти мали однакову оцінку тяжкості стану (4 бали) та потребували неінвазивної кисневої підтримки. Зниження на 1 бал за модифікованою шкалою тяжкості ВООЗ протягом періоду лікування було виявлено у 12 пацієнтів із групи плацебо (8,4%) та в 3 – із групи препарату Амізон Макс (2,1%). Ці відмінності є статистично значущими ($p=0,016$). Відношення ризику запобігання тяжкій дихальній недостатності й іншим ускладненням становило 4,244 ($p=0,014$), тобто шанси протидіяти погіршенню стану приблизно в 4 рази вищі для препарату Амізон Макс порівняно з плацебо.

У групі плацебо 1 хворий одужав на 25-й день, 2 – на 24-й, 1 – на 23-й, 3 померли, а 1 пацієнт не досяг первинної кінцевої точки, тобто не відбулося покращення за період дослідження впродовж 28 діб. Натомість у групі препарату Амізон Макс не зареєстровано жодного летального випадку й усі пацієнти видужали до 21-го дня.

На 15-й день дослідження в групі плацебо було виписано 85,7% пацієнтів, а в групі препарату Амізон

Макс – 94,4%. Різниця у 8,6% свідчить про вищу ефективність лікування в групі препарату Амізон Макс порівняно з групою плацебо ($p=0,0018$). Отже, Амізон Макс допомагає скорочувати термін настання одужання, запобігає розвитку легеневої недостатності, погіршенню стану пацієнтів протягом лікування й, відповідно, знижує смертність.

Окрім того, Амізон Макс ефективно усував прояви подразнення дихальних шляхів. На тлі його прийому спостерігали зменшення вираженості кашлю порівняно з плацебо вже на 3-5-й день лікування.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що препарат прискорює процес одужання, особливо при ранньому прийомі, зменшує вираженість кашлю, запобігає погіршенню стану й настанню летальних випадків. Особливо це стосується пацієнтів віком понад 50 років, у яких Амізон Макс виявляє найбільш виражений терапевтичний ефект.

Завідувачка відділу вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Мироненко продемонструвала організацію вірусологічної підтримки вищевказаного клінічного дослідження. Для його проведення виконано значну підготовчу роботу, всі лабораторії сертифіковано ДП «Укрметрестандарт», здійснено зовнішній контроль якості методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) грипу та SARS-CoV-2, проведено аудит лабораторії на наявність підготовлених кадрів, каліброваного обладнання, відповідних протоколів тощо. Для надійного збереження інформації здійснювали подвійний облік (паперовий та електронний), результати вірусологічного дослідження методом

ПЛР в електронному вигляді було передано контрактній дослідній організації, експерти якої змогли порівняти дані, отримані в групах препарату Амізон Макс і плацебо. Кропітка підготовча робота забезпечила успішне виконання вірусологічної частини клінічного випробування з повністю виключеним суб'єктивним компонентом при отриманні результатів.

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Голубовська розповіла про результати клінічного дослідження препарату Амізон Макс у разі COVID-19.

З огляду на стрімкий дебют і тяжкість клінічної симптоматики правильною стратегією превентивного лікування тяжких випадків є якомога раннє призначення противірусних препаратів. Рекомендується застосування засобів місцевої чи системної дії для зниження вірусного навантаження. Яскравим прикладом препарату, який доцільно застосувати з цією метою, є Амізон Макс. Результати його більш раннього клінічного застосування

продемонстрували достовірне зменшення на 5 днів часу до покращення загального стану, вираженості кашлю; відзначалося скорочення тривалості періоду підвищення температури на 1,1 дня, а також запобігання погіршенню стану та розвитку легеневої недостатності. Отримані результати фази III клінічного дослідження в госпітальних пацієнтів указують на доцільність раннього застосування цього лікарського засобу після виникнення перших симптомів захворювання.

У людей літнього віку, які найбільш сприйнятливі до інфікування SARS-CoV-2, Амізон Макс виявив максимальну терапевтичну активність. Він є одним із противірусних препаратів із доведеним етіотропним впливом на різні РНК-віруси: грипу типів А та В, респіраторно-синцитіальний, коронавірус людини NL-63, SARS-CoV-2 тощо. Терапія з використанням лікарського засобу Амізон Макс пришвидшує одужання хворих на COVID-19, грип та інші ГРВІ; запобігає погіршенню стану та прогресуванню легеневої недостатності, сприяє зменшенню вираженості кашлю. Водночас Амізон Макс характеризується сприятливим профілем безпеки.

Під час обговорення доповідей учасники підтримали думку про важливість вивчення закономірностей інфекційного процесу для максимального впливу на патогенний агент за допомогою етіотропної терапії. З цією метою доцільним є призначення вітчизняного препарату Амізон Макс, який ефективно зупиняє реплікацію вірусів в організмі, суттєво прискорюючи процес одужання, зменшуючи вираженість кашлю, запобігаючи погіршенню стану та зберігаючи життя пацієнтам.

Підготувала **Олеся Андронік**