



Клінічні дослідження в Україні: погляд крізь призму COVID-19

Несподівана поява коронавірусу нового типу SARS-CoV-2 значно змінила звичайне життя людей у всьому світі. Всі добре пам'ятають основну хронологію стрімкого розвитку подій: грудень 2019 р. – офіційне визнання нового збудника SARS-CoV-2 у Китаї, березень 2020 р. – Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголошує глобальну пандемію COVID-19, квітень 2020 р. – початок ери всесвітнього карантину та локдаунів, а також пошуку ефективних ліків від нової (недостатньо вивченої) хвороби. В такій ситуації доцільним є більш глибоке вивчення вже наявних лікарських засобів із доведеною протівірусною ефективністю. Одним із таких препаратів є добре відомий Амізон® (енісамію йодид), який уже протягом 25 років успішно використовується в клінічній практиці з метою лікування і профілактики грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. За цей чималий період часу було проведено досить багато клінічних досліджень, які продемонстрували широкий спектр протівірусної ефективності енісамію йодиду. Нині на міжнародному рівні триває вивчення протівірусної активності енісамію йодиду щодо SARS-CoV-2. Отримані дані свідчать, що препарат ефективно пригнічує реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та може розглядатися як потенційний засіб для лікування COVID-19.

Хвилі COVID-19: п'ята, але не остання

Перебіг пандемії COVID-19 супроводжується піками та спадами захворюваності; кожна із хвиль спричинена різними мутованими штамами – альфа (британським), бета (південноафриканським), гамма (бразильським), дельта (індійським). На початку 2022 р. спостерігається ще один пік захворюваності, пов'язаний з появою омікрону, – мутації SARS-CoV-2 з Південної Африки. На відміну від своїх попередників омікрон поширюється швидше та характеризується дуже великою контагіозністю: протягом лише 28 діб (грудень 2021 – січень 2022 р.) кількість інфікованих SARS-CoV-2 в усьому світі зростає з 1 до 3,79 млн осіб. П'ята хвиля захворюваності не минула Україну: згідно зі всесвітніми COVID-трекерами, нині (дані сайту www.worldometers.info станом на 09.02.2022 р.) наша країна знаходиться на 18-му місці в світі щодо загальної кількості хворих на COVID-19 (4 341 790), на 15-му – за кількістю нових випадків захворювання протягом доби (34 353) та на 7-му – за кількістю нових летальних випадків (щоденний приріст – 255 смертей). Як свідчать наведені статистичні дані, попередній прогноз щодо відносно легкого перебігу омікрон-асоційованого захворювання не повністю виправдався для України.

П'ята хвиля пандемії не є останньою: на думку експерта ВООЗ Марії ван Керкхов, спад хвилі зараження омікроном не зумовить завершення пандемії, а подальші мутації SARS-CoV-2 сприятимуть появи ще небезпечніших штамів коронавірусу.

Ліки чи вакцина?

Надзвичайна швидкість мутацій стала своєрідним викликом для науковців і працівників фармацевтичної індустрії, адже необхідно подолати

та вирішити непрості завдання: підвищити ефективність уже синтезованих вакцин для боротьби з останніми генераціями SARS-CoV-2, а також розробити, протестувати вакцини, активні до будь-яких мутацій SARS-CoV-2 (як до вже наявних, так і до майбутніх). На жаль, ці дії потребують надзвичайних витрат часу та не можуть надати 100% гарантії достатньої ефективності щодо подальших мутацій.

Незважаючи на здатність вакцин достовірно поліпшувати перебіг COVID-19, знижувати ризик госпіталізації та летальних випадків, зберігається потреба в розробці протівірусних засобів, здатних пригнічувати життєдіяльність SARS-CoV-2, а також сприяти одужанню хворих на COVID-19.

Клінічні дослідження та доказова медицина

Науковий пошук щодо отримання ефективних ліків від будь-якої хвороби традиційно розподіляють на два шляхи: перший та триваліший передбачає створення нової молекули з подальшими розробкою, синтезом і тестуванням отриманого препарату; другий шлях заснований на ретельному аналізі й пошуку необхідних властивостей у вже зареєстрованих препаратів. Переважна більшість фармацевтичних компаній обирає саме цей шлях і досліджує відомі протівірусні препарати на наявність антикоронавірусної активності. Незважаючи на досить непросту епідемічну ситуацію, вивчення ефективності ліків у терапії COVID-19 проводять за допомогою серій клінічних досліджень відповідно до всіх міжнародних вимог і стандартів доказової медицини. Найбільший рівень доказовості, притаманний рандомізованим клінічним дослідженням (РКД), є гарантом коректності отриманих даних і достовірності зроблених висновків щодо ефективності та безпеки досліджуваного препарату.

COVID-19: клінічні дослідження в світі та Україні

Наразі в усьому світі проводиться значна кількість досліджень, пов'язаних із COVID-19: на сайті clinicaltrials.gov (станом на 09.02.2022 р.) зареєстровано 7494 випробування, 2103 з яких уже завершені, 3878 знаходяться на різних стадіях виконання. Домінують у проведенні клінічних досліджень країни Європи, де зареєстровано 2661 випробування, на 2-му місці – США з 1657 дослідженнями, тоді як Індія, Китай, країни Північної Америки, Африки значно поступаються лідерам, адже в них налічується 619, 482, 475, 453 випробування відповідно. Кількість досліджень щодо COVID-19 в Україні зовсім інша, адже зареєстровано лише 36 досліджень, 9 з яких завершені, в активній фазі – 8 випробувань, триває набір до 13 досліджень. У структурі РКД у нашій країні переважають дослідження III фази (21 випробування із 36), спрямовані на визначення ефективності та безпеки препарату в сотень/тисяч хворих. Порівняно зі світовим рівнем, безумовно, дослідницька активність в Україні є значно меншою; цей факт спричиняє надзвичайне обурення, адже завдяки цьому напряду хворі мають доступ до сучасних методів лікування, що особливо важливо в період пандемії нової та недостатньо вивченої хвороби.

Стандарти клінічних досліджень

Проведення будь-якого клінічного дослідження в Україні (як і в низці провідних країн) жорстко регламентується вимогами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) – сукупністю правил, які чітко обумовлюють особливості планування, виконання та оцінки результатів РКД. Одним із важливих етапів у проведенні дослідження є розробка протоколу. Саме згідно із протоколом проводиться відбір пацієнтів для залучення до випробування,

здійснюватиметься лабораторне й інструментальне дослідження, призначатиметься лікування та оцінюватиметься ефективність і безпека терапії. Експерти ДП «Державний експертний центр МОЗ України» ретельно аналізують положення протоколу, визначають потенційну користь та можливий ризик для пацієнтів на тлі застосування досліджуваного препарату. Схожі дії здійснюють представники етичної комісії медичного закладу, в якому проводиться клінічне дослідження. Отримання ухвали від цих двох виконавчих органів є дозволом для старту випробування.

Нині в Україні опрацьовуються та налагоджуються взаємодії, необхідні для належного проведення клінічних досліджень, але можливості інфраструктури вітчизняної системи охорони здоров'я, звичайно, поступаються таким у провідних західних країнах, однак Україна приваблює фармацевтичних виробників значним потенціалом і високим рівнем підготовки лікарів.

Інвестиції у клінічні дослідження COVID-19

Пандемія COVID-19 значно змінила ставлення людства до проведення клінічних досліджень, а також підкреслила значимість даних, отриманих під час добре розроблених РКД. Розробки в сфері лікування COVID-19 проводять не лише міжнародні корпорації, а й гіганти вітчизняної фармацевтичної промисловості, як-от компанія «Фармак», котра не лише має надсучасне диджитал-виробництво, масово виробляє величезні партії ліків, забезпечує населення країни засобами, вкрай необхідними для подолання пандемії COVID-19, а й інвестує значні кошти в розробку інноваційних препаратів, проведення РКД згідно зі стандартами GCP, а також отримання всесвітнього визнання розроблених препаратів.

Щороку компанія «Фармак» витрачає на розробку новітніх препаратів і проведення клінічних випробувань значні кошти. Яскравим прикладом великомасштабного інвестування в розробку лікарського засобу, здійснення необхідних клінічних досліджень для отримання доказової бази щодо безпеки й ефективності є препарат Амізон® (діюча речовина – енісамію йодид). Протягом 10 років, котрі знадобилися для проведення клінічних досліджень Амізону в європейських та американських наукових установах, компанія витратила >20 млн доларів. Завдяки проведеним РКД переконливо доведено,

що Амізон® (енісамію йодид) чинить не лише протівірусну активність щодо вірусів грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а й щодо штамів α-коронавірусу NL-63 та β-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro*. Визнання наявності протівірусної активності, клінічної ефективності та безпеки стало підґрунтям для реєстрації препарату Амізон® на фармацевтичних ринках 11 країн світу.

Коментар представника компанії «Фармак»

Глобальний неклінічний та клінічний розвиток енісамію йодиду як протівірусного засобу, який розпочався ще в 2008 р., триває донині. Протягом цього часу проведено значну кількість фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень у сертифікованих лабораторіях Німеччини, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії, Угорщини та США. Більша частка цих досліджень стосувалася вивчення механізму дії препарату Амізон® і доведення його протівірусного ефекту щодо широкого спектра вірусів. Початок пандемії COVID-19 став приводом для підтвердження гіпотези щодо наявності в енісамію йодиду (препарат Амізон®) протівірусної активності щодо SARS-CoV-2. Це припущення протестоване в рамках клінічного дослідження III фази, яке характеризується найвищим рівнем доказовості. Результати подвійного сліпого РКД підтвердили ефективність препарату Амізон® проти коронавірусу. Нині продовжується вивчення протівірусної активності енісамію йодиду щодо SARS-CoV-2 разом з німецькими, британськими, італійськими та нідерландськими вченими. Отримані дані надають обґрунтовані підстави застосувати лікарський засіб Амізон® у схемах лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базисною терапією.

Енісамію йодид: результати клінічних досліджень

Клінічне дослідження III фази енісамію йодиду проводилося згідно з вимогами GCP та було зареєстровано в американській базі даних ClinicalTrials.gov. Мета цього подвійного сліпого РКД – визначення ефективності препарату Амізон® Макс у лікуванні середньотяжкого перебігу COVID-19. Проміжні результати цього РКД з'явилися у відкритому доступі вже в січні 2021 р. як препринт на сайті www.medrxiv.org.

Згідно з дизайном, випробування мало експериментальну та клінічну частини, які територіально були виконані в Німеччині та Україні. Експериментально доведено, що енісамію йодид інгібує активність SARS-CoV-2 в культурі клітин NHBE та Сасо-2. Клінічну частину дослідження проводили за участю хворих

на COVID-19 середнього ступеня тяжкості (n=592), котрим, окрім базової терапії, призначали Амізон® Макс (1 капсула кожні 6 год протягом повних 7 діб) або плацебо. Переконаливо доведено, що прийом препарату Амізон® Макс сприяє швидшому покращенню стану пацієнтів (p=0,00945) на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ, призначеною для оцінки тяжкості стану пацієнтів, порівняно із плацебо. Терапія препаратом Амізон® Макс дозволяла виписувати зі стаціонару більше пацієнтів (94,4%) на 15-ту добу спостереження, ніж застосування плацебо (85,7%; міжгрупова різниця статистично достовірна – 8,6%; p=0,018), що також підтверджує клінічну перевагу енісамію йодиду. Використання енісамію йодиду сприяло швидшій нормалізації стану пацієнтів: медіана часу до настання покращення стану хворих на 2 бали за прийому препарату Амізон® Макс становила 8 діб, при застосуванні плацебо – 13 діб (достовірна міжгрупова різниця – p=0,0051). Порівняно із плацебо комплексна терапія з використанням препарату Амізон® Макс асоціювалася зі зменшенням вираженості кашлю на 3-й, 4-й та 5-й дні лікування (p=0,009; p=0,018; p=0,007 відповідно), зниженням ризику розвитку тяжкої дихальної недостатності й інших ускладнень майже в 4 рази (відношення шансів 4,24; 95% довірчий інтервал 1,17-15,38), запобіганням погіршенню стану хворих (p=0,009).

Амізон® Макс також визнаний ефективним у хворих похилого віку, адже застосування енісамію йодиду сприяло достовірному покращенню стану пацієнтів віком >50 років на 2 бали за модифікованою шкалою ВООЗ. Окрім того, в групі препарату Амізон® Макс не зафіксовано жодного летального випадку: всі пацієнти, які приймали енісамію йодид, видужали до 21-ї доби; на жаль, у групі плацебо зафіксовано 3 летальні випадки, а одужання декількох пацієнтів констатували лише протягом 23-28-ї доби хвороби.

На підставі отриманих даних дослідники констатували, що Амізон® Макс пришвидшує процес одужання пацієнтів (особливо істотно за раннього застосування), запобігає погіршенню стану хворого та летальним випадкам, сприяє зменшенню вираженості кашлю і має вираженішу ефективність у пацієнтів віком >50 років.

Показання до застосування «Лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базисною терапією» внесено в Інструкцію для медичного застосування препарату Амізон® Макс.

Визначення ефективних та безпечних ліків проти SARS-CoV-2 шляхом проведення добре спланованих РКД є одним зі способів подолання пандемії COVID-19. Амізон® Макс є гідним претендентом на внесення до схем лікування середньотяжкого перебігу COVID-19.

ЕКСПЕРТНА ДУМКА



Андрій Михайлович Гой, керівник департаменту досліджень і розробки ПАТ «Фармак»

– Наразі світ має справу з безпрецедентним викликом – пандемією COVID-19, яка несе реальну загрозу існуванню людства. В боротьбі з небезпечним збудником фармацевтичні компанії займають передові позиції, проводячи дослідження ефективності етіологічної та патогенетичної терапії COVID-19 сотень уже відомих і нещодавно створених лікарських засобів. Сьогодні одночасно проводиться >1500 офіційно зареєстрованих відкритих контрольованих клінічних досліджень, лівову частку яких займають засоби проти COVID-19. Звісно, компанія «Фармак» не стоїть осторонь та залучає значні кошти в проведення клінічних й експериментальних досліджень. Сьогодні, поєднуючи зусилля науковців і клініцистів, ми маємо змогу рятувати мільйони людських життів.



Ірина Іванівна Князькова, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор

– Важливою метою амбулаторного лікування пацієнтів із COVID-19 є запобігання госпіталізації. На ранньому етапі захворювання (фаза вірусної відповіді) ефективним терапевтичним заходом вважається призначення протівірусних препаратів. Вони дозволяють знизити вірусне навантаження та запобігти розвитку цитокінового шторму й інших серйозних ускладнень захворювання. На етапі розвитку гіперзапальної відповіді застосовувати протівірусні препарати недоцільно.



Олена Мирославівна Радченко, доктор медичних наук, професор (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького)

– Вакцини проти SARS-CoV-2, на які спочатку покладалися великі надії, не виправдали очікуваних сподівань. У зв'язку із частими мутаціями SARS-CoV-2 вакцинація забезпечує лише частковий захист, чого явно недостатньо для повного подолання пандемії. Посилити імунну відповідь дозволяють певні протівірусні препарати, які довели свою антикоронавірусну активність у клінічних дослідженнях. Вони злагоджено доповнюють механізми вакцинального захисту, ефективно пригнічуючи подальшу реплікацію вірусу.

25

РОКІВ
в Україні!

Амізон

Оригінальний протівірусний засіб
з прямою протівірусною дією¹

➤ Амізон МАКС
Довів протівірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні²

➤ Показання:
Лікування COVID-19 середнього ступеня тяжкості в комбінації з базовою терапією внесено в інструкцію для медичного застосування Амізон Макс²

Амізон – 25 років практичного застосування в Україні³

Результати клінічного дослідження: Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження з енісамію йодидом у пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості. Фармак, Київ, Україна, 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.14.21010001v1>

1. Фармак. Амізон Макс. Інструкція для медичного застосування. Київ, Україна, 2021. URL: <https://www.farmak.com.ua/ua/medicines/amizon-max>

2. Фармак. Амізон Макс. Інструкція для медичного застосування. Київ, Україна, 2021. URL: <https://www.farmak.com.ua/ua/medicines/amizon-max>

3. Фармак. Амізон Макс. Інструкція для медичного застосування. Київ, Україна, 2021. URL: <https://www.farmak.com.ua/ua/medicines/amizon-max>