

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Заснований у 1997 році

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

№ 4 (126)
2018 Том 1

Каптопрес-Дарниця

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ЛІДЕР СЕРЕД АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ¹

ПОДІЇ ТА КОМЕНТАРІ

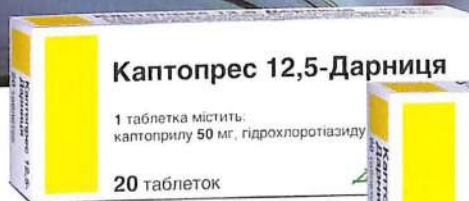
- НАМН України: підведено підсумки року минулого
- Конгрес Асоціації урологів України з міжнародною участю
- Медичний «Оскар» 2018: як це відбувалося
- Медична освіта, медична наука та кадрова політика в охороні здоров'я: стан справ та шляхи виходу із кризи
- Розвиток ендопротезування в Україні: відкрито навчальний центр для лікарів
- Телемедицина в українському селі

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

- Артеріальна гіпертензія. Стандарти надання медичної допомоги лікарями первинної ланки

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Часто рецидивуючі інфекції сечових шляхів та їх ефективна інтермітуюча терапія препаратом золотарника звичайного (Solidago virgaurea) Цисто-Аурин®
- Блокатори β-адренорецепторів та еректильна дисфункція: більше запитань, ніж відповідей
- Нефрологія «під мікроскопом». Ренопротекція
- Друге народження препарату Амізон®: результати міжнародних наукових досліджень підтверджують противірусну дію
- Порушення мікробіоти кишечника та їх корекція
- Терапія при больовому синдромі у пацієнтів з артритами і артрозами: загальні рекомендації 2018 р.
- Метотрексат при ювенільному ідіопатичному артриті: нові рекомендації та особливості
- Лікування тромбоемболії: рекомендації для сімейного лікаря
- Медицина в електронному форматі вже в Україні



Каптопрес-Дарниця Рn № UA/8156/01/02 від 03.01.2018 р. **Склад:** 1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг.
Каптопрес-12,5-Дарниця Рn UA/8156/01/01 від 03.01.2018 р. **Склад:** 1 таблетка містить каптоприлу 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг.
Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Каптоприл і діуретики. код АТС C09B A01. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до каптоприлу, інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду, інших препаратів похідних сульфаміду або до інших компонентів препарату, наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку під час лікування іншими інгібіторами АПФ; вроджений (ідиопатичний) ангіоневротичний набряк та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, сонливість, порушення смаку, запаморочення, гаряча температура, сухий, подражливий (непродуктивний) кашель, стомлюваність, нечіткість зору, біль у м'язах, млявість, спазми шлунка та ін. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093 м. Київ, вул. Бористівська, 13.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

¹ За даними роздрібного аудиту Є.С. Темі до, одержані в рамках «PharmChoice» (Фарма-лідер) компанії «Pharma Research» серед 100-10 брендів з урахуванням маркетингових стратегій АТС. Кодів код J21 C02, C04, C07, C08, C09, що відносяться до групи антигіпертензивних препаратів, за період з квітня 2017 р. у українському виробничому бізнесі ЄСВ «Процедура Ресурс» № 16 від 18 січня 2018 р.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики

www.umj.com.ua
 * За результати конкурсу «Лідер року» в Україні 2016, 2017

А.Ф. Фролов¹, **О.А. Голубовська**¹, **С.О. Крамарьов**¹, **А.П. Міроненко**², **В.М. Маргітчи**³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

²Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського, Київ

³ПАТ «Фармак», Київ

Друге народження препарату Амизон®: результати міжнародних наукових досліджень підтверджують противірусну дію

Стаття рекомендована до друку академіком Національної академії наук і Національної академії медичних наук України, завідувачем кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктором медичних наук, професором В.П. Широбоковим

У статті представлено сучасні дані щодо застосування противірусних препаратів при грипі та інших гострих респіраторних вірусних інфекціях, результати наукових досліджень і розробок інноваційних лікарських засобів для лікування хворих на грип. Дані широкомасштабних доклінічних та клінічних досліджень підтверджують високу противірусну ефективність енісаміуму йодиду (Амизон®), привабливий профіль безпеки препарату та здатність знижувати ризик розвитку ускладнень.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, грип, противірусні препарати, енісаміум йодид, Амизон®.

Актуальність проблеми

Питанням розробки противірусних препаратів при грипі та інших респіраторних вірусах приділяють значну увагу, адже в розпорядженні систем охорони здоров'я багатьох країн світу є лише лічені лікарські засоби: осельтамівір, занамівір і перамівір. Римантадин і амантадин більше не рекомендують для емпіричної терапії грипу через високу резистентність вірусу грипу до них. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) не рекомендує призначення противірусних препаратів для лікування неускладненого сезонного грипу. Осельтамівір включений до 18-го видання ВООЗ Переліку життєво необхідних ліків (18th WHO Model List of Essential Medicines), а саме у випадку «тяжкого перебігу захворювання, пов'язаного з підтвердженою або підозрюваною грипозною інфекцією у госпіталізованих пацієнтів, які перебувають у критичному стані» («severe illness due to confirmed or suspected influenza virus infection in critically ill hospitalized patients») (WHO, 2017a; b).

Сьогодні розробка противірусних препаратів ведеться за кількома напрямками: пошук препаратів з прямою дією щодо збудника (інгібітори нейрамінідази, гемаглютиніну, полімеразної активності) та непрямую, мішенню яких є молекули, що залучені у клітинні механізми противірусного захисту. Оптимальним може бути поєднання фармакологічних властивостей, які чинять терапевтичну дію не лише на етіологічні, але й на патогенетичні механізми вірусної інфекції, зокрема запалення, оскільки воно відіграє значну роль у розвитку інфекційного процесу при грипі та гострих респіраторних вірусних інфекціях (ГРВІ). Адже надмірно виражені запальні реакції можуть бути пусковим механізмом для розвитку ускладнень і тяжких форм респіраторних вірусних захворювань (Colman P.M., 1994; Laurent K. et al., 2003).

Попит на інноваційні препарати для лікування грипу зростає

Грип та інші гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) щороку уражують 5–10% дорослого і 20–30% дитячого населення, в період епідемії — до 50%. Вірусна респіраторна інфекція може призвести до госпіталізації та смерті в групах високого ризику (діти, особи літнього віку, пацієнти з хронічними захворюваннями, імунним дисбалансом). В усьому світі щорічні епідемії спричиняють 3–5 млн випадків тяжкого перебігу захворювання і 250–500 тис. летальних наслідків (WHO, 2014).

Наразі для профілактики грипу широко застосовують інактивовану (цільовіріонну, спліт, субодичинну), живу ослаблену або рекомбінантну вакцину, а для лікування — хіміотерапевтичні

противірусні препарати (Fiore A.E. et al., 2011; Huber V.C., 2014). Сезонні вакцини проти грипу забезпечують певний, хоча й неповний, захист від вірусів грипу А і В. Їхня ефективність залежить від антигенної подібності з циркулюючими в цей час вірусами, також вони можуть бути менш ефективними в групах високого ризику. Окрім цього, не завжди штамми, рекомендовані ВООЗ для складу вакцин, збігаються із реально циркулюючими, як це сталося у сезоні 2017–2018 рр. На жаль, вони не призначені для імунопрофілактики інфекцій, спричинених штамми пташиного грипу H5N1 та H7N9. Саме тому противірусні препарати є важливим засобом у боротьбі з грипозною інфекцією (Fiore A.E. et al., 2011).

Встановлено, що до амантадинів (римантадин) вірус грипу А стійкий майже в 100%, тому ВООЗ не рекомендує застосовувати його для лікування грипу (WHO, 2017a; b).

Як вже зазначено, сьогодні застосовують інгібітори нейрамінідази вірусу грипу А і В. Нейрамінідаза забезпечує вивільнення вірусу грипу із зараженої епітеліальної клітини дихальних шляхів, що створює передумови для інфікування інтактних клітин та поширення інфекції (Colman P.M., 1994). До схвалених інгібіторів нейрамінідази в США входять осельтамівір — для перорального, занамівір — для інгаляційного та перамівір — для парентерального застосування. В Україні із них зареєстровані осельтамівір та занамівір. Незважаючи на те що осельтамівір все ще розглядають як золотий стандарт у лікуванні грипу, його застосування обмежене недостатньо вираженою клінічною ефективністю та розвитком резистентності штамів вірусу грипу до нього (WHO, 2017a; b).

При інших ГРВІ в клінічній практиці цілком відсутні противірусні засоби прямої дії.

В усьому світі неклінічні та клінічні дослідження є невід'ємним етапом впровадження препарату в медичну практику. Розробка інноваційного препарату зараз займає в середньому 10–12 років, з яких більша частина часу може бути відведена вивченню його ефективності та профілю безпеки. Крім того, цей процес є надзвичайно коштовним, сягаючи пересічно, згідно з даними різних авторів, 1–2 млрд дол. США (Mestre-Ferrandiz J. et al., 2012).

Розробка і вивчення нового лікарського засобу — складний і багатоступінчастий процес. Неклінічні дослідження проводять *in vitro* з відповідними штамми вірусів із використанням певної клітинної культури, а також *in vivo* — на лабораторних тваринах, найчастіше мишах і тхорах. При проведенні цих випробувань треба не тільки оцінити ефективність і безпеку препарату, а й зрозуміти можливий механізм його дії. У культурі клітин визначають пригнічення специфічної вірусної активності (наприклад нейрамінідазної, гемаглютинуючої, полімеразної) і зниження ві-

русних титрів із встановленням можливого дозозалежного ефекту. В експериментах на тваринах оцінюють ступінь захисту від грипозної інфекції за допомогою препарату. Токсикологічне дослідження є чи не наймасштабнішою і найдорожчою частиною неклінічної розробки лікарського засобу (De Witt M. et al., 2017; Wohner N. et al., 2017).

На клінічній стадії досліджень найважливішим залишається оцінка профілю безпеки та клінічної ефективності у пацієнта: вираженість основних клінічних симптомів, тривалість захворювання, наявність ускладнень. Використовують і вірусологічні методи, які дозволяють оцінювати ступінь зниження вірусних титрів та реплікації вірусу в верхніх дихальних шляхах людини.

Регуляторними агентствами економічно розвинених країн розроблено настанови з проведення неклінічних та клінічних досліджень протівірусних препаратів. Програма дослідження і розробки інноваційних молекул має добре узгоджуватися з цими настановами та критеріями ефективності/безпеки. Лише в такому разі оригінальний препарат може бути допущений до клінічного застосування в економічно розвинених країнах.

Нове позиціонування — нове життя препаратів

Автори цієї статті протягом майже десятиліття уважно стежать за тенденціями наукових досліджень і розробки інноваційних лікарських засобів для лікування хворих на грип. Ще декілька років тому здавалося, що на фармацевтичний ринок ось-ось вийдуть нові ефективні протівірусні препарати. Однак через різні обставини їх розробка була припинена, в той час як інші молекули вступили в клінічну фазу розвитку, серед яких — нітазоксанид. Останній проявив себе багатообіцяльним протівірусним препаратом широкого спектра дії за результатами III фази міжнародних клінічних досліджень, представлених 14–16 червня 2017 р. на Міжнародній конференції ISIRV-AVG (International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases — Antiviral Group) у місті Шанхай (Китай). Форум, у якому взяли участь близько 500 науковців з усіх континентів планети, було присвячено питанням створення інноваційних протівірусних засобів для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ.

Нітазоксанид ліцензований Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) багатьох років тому як антипротозойний лікарський засіб для перорального застосування. Але у 2010 р. вперше опубліковано позитивні результати дослідження протівірусної дії нітазоксаниду проти певного штаму вірусу грипу (Ashton L.V. et al., 2010). З того часу проведено низку додаткових неклінічних та клінічних досліджень, у результаті яких молекулу нітазоксаниду перепрофілювано (Rossignol J.F., 2014). Термінами «переоосмислення», «перепрофілювання» або «репозиціонування» (англ. *geriprosing*) позначено головним чином науково-регуляторну процедуру нового призначення/позиціонування лікарського засобу для інших терапевтичних цілей, що може супроводжуватися переведенням його з однієї фармакотерапевтичної групи до іншої на підставі відкриття принципово нових фармакологічних властивостей і механізму дії.

Наукова і регуляторна спільнота час від часу переглядає сферу клінічного застосування того чи іншого препарату. Так, у 2017 р. відбулася важлива подія — вперше за 22 роки з часу реєстрації рилузолу у 1995 р. FDA видало торгову ліцензію на лікарський препарат едаравон для лікування бокового аміотрофічного склерозу — тяжкого прогресуючого uszkodження центрального і периферичного нейрона, яке протягом 2–5 років перебігу завершується летально. До цього його застосовували для лікування ішемічного інсульту у Японії (Abe K. et al., 2017).

Щось подібне відбулося з талідомідом, який застосовували як снодійний та седативний засіб (спричинив добре відому «талідомідову трагедію» через серйозні тератогенні ефекти). Зараз цей препарат також репозиціоновано: його застосовують для лікування деяких видів раку, зокрема множинної мієломи (хвороба Годжкіна), а також лепри (Wohner N. et al., 2017).

Те саме стосується мебендазолу, який застосовують для лікування глистових інвазій. Нещодавно виявили цінну властивість цієї молекули — протипухлинну дію щодо низькодиференційованої гліоми та деяких інших злосликих новоутворень головного

мозку (De Witt M. et al., 2017). Перелік подібних прикладів можна продовжувати.

Серйозні інновації можна здійснювати з вже існуючою молекулою, після встановлення її нових цінних властивостей. Перевага такого підходу перед розробкою нових молекул полягає в тому, що клінічний профіль безпеки «старого» препарату вже добре відомий, тому перспектива бути знятим з виробництва через неочікувані серйозні побічні реакції є мінімальною.

На сьогодні існує необхідність проведення всебічних наукових досліджень і розробки ефективного та безпечного протівірусного засобу для лікування неускладненого сезонного грипу. Нітазоксанид та балоксавір ще позмагаються за здобуття торгової ліцензії в США. Тим часом деякі інші багатообіцяльні препарати на кшталт фавіпіравіру та ланінамівіру вже зійшли з дистанції через невтішні результати III фази клінічних досліджень.

У зв'язку з вищевикладеним актуальним питанням є розробка інноваційних протівірусних молекул з принципово новим механізмом дії. Однак ще більш привабливим може бути відкриття протівірусної дії у добре відомого препарату, який протягом досить тривалого часу засвідчив свою безпеку для пацієнта. До останньої категорії може бути віднесений широко відомий препарат енісаміум йодид (Амізон®), який вийшов на фармацевтичний ринок у 1997 р. як ненаркотичний анальгетик, а в 2006 р. переведений у групу протівірусних препаратів для лікування грипу та ГРВІ. Станом на сьогодні ПАТ «Фармак» загалом реалізував близько 1 млрд доз цього препарату. Зауважимо, що за 20 років клінічного застосування в Україні та за її межами Амізон® продемонстрував привабливий профіль безпеки і віднесений до групи безрецептурних препаратів.

Коротка історія препарату Амізон® (енісаміум йодид)

У 1997 р. пацієнти одержали доступ до оригінального лікарського засобу під торговою назвою Амізон®. Амізон® — оригінальна хімічна сполука, яка належить до похідних ізонікотинової кислоти (міжнародна непатентована назва — енісаміум йодид, лабораторний код — FAV00A, хімічна назва — 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид, скорочена хімічна назва — карбабензпирід). Сполука розроблена науковцями Державної установи (ДУ) «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук (НАМН) України» і впроваджена на виробничих потужностях ПАТ «Фармак». У результаті проведених експериментальних та клінічних досліджень встановлено анальгезивну, жарознижувальну і протизапальну дію енісаміуму йодиду, що дозволило віднести його до класу ненаркотичних анальгетиків.

Отже, енісаміум йодид (Амізон®) почали широко застосовувати у клінічній практиці як симптоматичний засіб при ГРВЗ. Науковці звернули увагу на його високу клінічну ефективність при ГРВЗ, яка проявлялася зменшенням вираженості симптомів та скороченням терміну перебігу хвороби, а також істотним зниженням частоти розвитку ускладнень — синуситу, середнього отиту, пневмонії. Пояснити таку дію лише протизапальними властивостями було важко. Висловлено припущення, що енісаміум йодид (Амізон®) може чинити протівірусну дію.

У зв'язку з цим проведено додаткові неклінічні та клінічні дослідження енісаміуму йодиду (Амізон®) з позицій доказової медицини, виконані за вимогами чинних настанов американської (FDA) та європейської (European Medicines Agency — EMA) регуляторних агентств.

Відкриття протівірусних властивостей енісаміуму йодиду (Амізон®)

У 2005 р. членом-кореспондентом Національної академії наук і НАМН України, Російської академії медичних наук, доктором медичних наук, професором А.Ф. Фроловим спільно з науковцями ПАТ «Фармак» в експериментах *in vitro* вперше продемонстровано протівірусну дію енісаміуму йодиду, що пролило світло на ключовий фактор його високої терапевтичної ефективності. Спільно з науковцями ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» висловлено гіпотезу, що підвищення рівня інтерферону під впливом енісаміуму йодиду може лежати в основі механізму протівірусної дії препарату Амізон®. Тим часом у не-

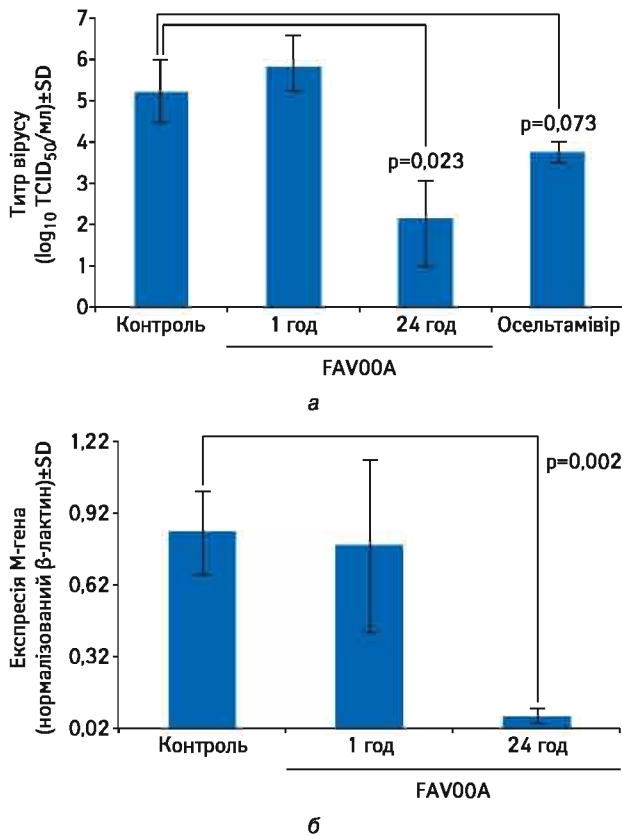


Рис. 1. Вплив енісаміуму йодиду (FAV00A) на вірусні титри (а) і експресію М-гена (б) в нормальних бронхоепітеліальних клітинах людини, інфікованих вірусом грипу A/Brisbane/59/2007 (H1N1), MOI 0,01 TCID₅₀ (tissue culture infective dose) – доза, яка інфікує 50% тканинної культури; SD (standard deviation) – стандартне відхилення.

щодавно проведених у США дослідженнях одержано результати, які свідчать про інгібіторну дію енісаміуму йодиду на активність вірусної РНК-полімерази.

У 2008 р. розпочато глобальний неклінічний і клінічний розвиток енісаміуму йодиду з метою виведення препарату на добре регульовані ринки світу. Неклінічна програма, яка включала повний комплекс фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень, виконана у відомих науково-дослідних інститутах та лабораторіях Німеччини, Великобританії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії та США.

У дослідженнях *in vitro* із використанням інфікованих вірусом грипу нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, проведених в Іллінойському науково-дослідному інституті (Illinois Institute of Technology Research Institute — IITRI), Чикаго, США, показано зниження вірусних титрів на 3 лог (в 1000 раз) внаслідок інкубації з енісаміумом йодидом (FAV00A) протягом 24 год. Крім того, методом полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією виявлено пригнічення експресії М-гена вірусу грипу майже на 2 порядки (рис. 1).

У дослідженнях *in vivo* на тхорах, проведеними у лабораторії «Retroscreen» (наразі — «hVivo»), Лондон, Великобританія, яким інюкулювали вірус грипу через верхні дихальні шляхи, також продемонстровано протівірусний ефект енісаміуму йодиду, що, зокрема, проявився у статистично достовірному зниженні вірусних титрів у носових змивах (Boltz D. et al., 2014; Boltz D. et al., 2017; Cocking D. et al., 2018).

Високий профіль безпеки та протівірусна ефективність препарату Амізон® доведена у людини

Фази І клінічних випробувань, яка включала дослідження безпеки та фармакокінетики енісаміуму йодиду, проведено в клінічних центрах Відня (Австрія) та Мангайму (Німеччина) за участю 156 добровольців. Продемонстровано високий профіль безпеки енісаміуму йодиду — у ході досліджень Single Ascending Dose (підфаза

1А, одноразова зростаюча доза) і Multiple Ascending Dose (підфаза 1В, багаторазова зростаюча доза) максимальна стерпна доза так і не ідентифікована. Максимальна доза, використана у дослідженні, — 2 г — є нижчою за максимально стерпну. Це свідчить про високий профіль безпеки препарату Амізон®.

Оскільки енісаміум йодид у своєму складі містить не ковалентно зв'язаний, а негативно заряджений йон йоду (I⁻), вивчено його вплив на вміст тиреоїдних гормонів та тиреотропний гормон (ТТГ) у здорових добровольців. Продемонстровано транзиторне клінічно незначуще підвищення ТТГ у декількох добровольців у всіх групах із різними дозами, включаючи один суб'єкт у групі плацебо. Цей ефект не був дозозалежним, а рівень ТТГ повертався до референтних значень до завершення клінічних досліджень.

Транзиторне підвищення ТТГ виявилось наслідком ефекту Вольфа — Чайкова. У його основі лежить патофізіологічний механізм, який запускається при введенні в організм значної кількості йоду, внаслідок чого блокується синтез тиреоїдних гормонів — Т₃ (трийодтироніну) та Т₄ (тироксину). До речі, під час аварії на Чорнобильській АЕС призначали високі дози калію йодиду саме з метою зупинити поглинання радіоактивного йоду щитоподібною залозою. Через декілька днів після відміни препарату та виведення неорганічного йодиду з організму синтез тиреоїдних гормонів відновлюється до попереднього рівня. Як швидко це відбувається?

Кількість загального йодиду в крові сягала максимуму через 24 год після прийому препарату і становила 3,628 мг/л (або 21,770 мг в 6 л крові на суб'єкт). Кількість загального йодиду в загальному об'ємі крові різко зменшувалася вже наступного дня до 4,407 мг в 6 л крові. Під час останнього візиту до дослідника кількість йодиду в загальному об'ємі крові становила 0,348 мг (до прийому всередину енісаміуму йодиду — 0,299 мг). 96,4% спожитого йодиду виводиться сечею протягом перших 24 год після введення. Таким чином, йодид, який нековалентно входить до складу молекули енісаміуму йодиду, не чинить несприятливої дії на функцію щитоподібною залози, на відміну від препаратів, які містять у складі молекули ковалентно зв'язаний йод (наприклад аміодарон, йодіпол тощо) і спричиняють серйозні побічні реакції (тиреотоксикоз та інші ураження щитоподібною залози). Зауважимо, що досі у пацієнтів не зареєстровано жодного причинно-наслідкового зв'язку між прийомом енісаміуму йодиду та розвитком тиреотоксикозу.

Після того як високий профіль безпеки енісаміуму йодиду було засвідчено в результаті проведення І фази у здорових добровольців, вирішено продовжити клінічне вивчення профілю безпеки та протівірусної клінічної ефективності у пацієнтів із грипом та ГРВЗ. У 2010 р. успішно завершено ІІІ фазу клінічних досліджень на базі ФБДУ «Науково-дослідний інститут грипу» МОЗ РФ (Санкт-Петербург): рандомізовані плацебо-контрольовані клінічні дослідження препарату Амізон® за участю 100 пацієнтів (60 пацієнтів із грипом та ГРВІ отримували енісаміум йодид, 40 — плацебо).

Продемонстровано, що у групі енісаміуму йодиду середній період тривалості лихоманки становив 2,7 дня, в групі плацебо — 3,8 дня. Таким чином, в результаті прийому енісаміуму йодиду тривалість гарячки скорочувалася в середньому на 1,1 дня. При оцінці самопочуття значне поліпшення стану на 3-й день лікування відзначали 43,3% хворих в основній групі та 15% — у контрольній (p<0,001). На 7-й день лікування практично всі пацієнти (59 осіб із 60), які застосовували енісаміум йодид, повернулися до звичного способу життя, у той час як 37,5%, які приймали плацебо, продовжували відчувати нездужання і ще не повернулися до звичного режиму праці та відпочинку.

Об'єктивно до 3-го дня прийому енісаміуму йодиду у 73% пацієнтів основної групи спостерігали значне зменшення вираженості симптомів захворювання. На 3-й день від початку лікування енісаміумом йодидом симптоми загальної неспецифічної інтоксикації реєстрували у значно меншій кількості пацієнтів, ніж у групі, учасники якої отримували плацебо. Скарги на слабкість пред'являли 70% хворих в групі енісаміуму йодиду і 97,5% — в групі плацебо (p<0,001). До 7-го дня лікування лише 10% учасників основної групи скаргилися на головний біль, в той час як в групі плацебо таких пацієнтів було в 3 рази більше — 33%. Міалгія, озноб, артралгія відмічені у незначній кількості пацієнтів і були виражені слабо. Час до зникнення цих симптомів в основній групі був коротшим. Таким чином, вже з перших днів лікування

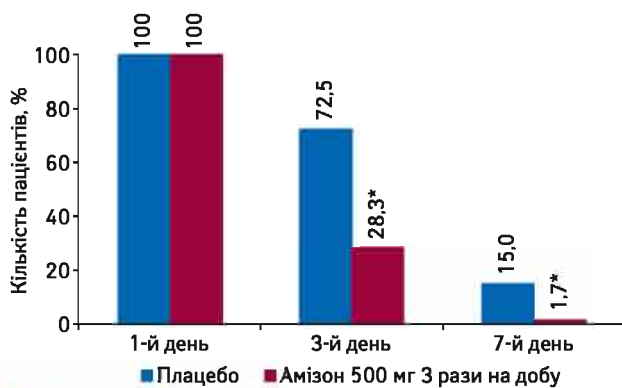


Рис. 2. Виявлення вірусних антигенів у назофарингеальних мазках пацієнтів, які застосовували енісаміум йодид (n=60) і плацебо (n=40)
*p<0,05.

відзначали статистично значуще скорочення кількості пацієнтів із симптомами загальної неспецифічної інтоксикації в основній групі.

В період дослідження проведено типування вірусів, які викликали захворювання. Найчастішою причиною ураження респіраторного тракту в обстежених був вірус грипу А (А/Н1N1 і А/Н3N2) у моноінфекції в 43% випадків. Наступними за частотою виявлення були аденовірусна інфекція та грип В (16 та 12% випадків відповідно). Частка респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції та парагрипу була незначною. Недиференційовані гострі респіраторні захворювання становили 7%.

Для оцінки протівірусної ефективності енісаміуму йодиду вивчено виділення вірусних антигенів у носових змивах з використанням методу імунофлюоресценції у 1-й, 3-й і 7-й день дослідження. Встановлено, що на 3-й день від початку терапії вірусні антигени визначалися у 28,3% випадків у групі пацієнтів, що приймали енісаміум йодид, і в 72,5% випадків в групі пацієнтів, які отримували плацебо (p<0,004). При подальшому обстеженні (7-й день терапії) вірусні антигени ідентифіковано у 1,7% пацієнтів, які лікувалися енісаміумом йодидом, і в 15% пацієнтів, які отримували плацебо (рис. 2).

Енісаміум йодид добре переносився всіма учасниками дослідження. Аналіз лабораторних показників у динаміці показав, що його застосування в терапії ГРВІ у дорослих є безпечним. Включення енісаміуму йодиду в терапію ГРВІ (в тому числі грипу) сприяло скороченню тривалості основних симптомів захворювання, як конституційних, так і катаральних, а також термінів виявлення вірусних антигенів у назофарингеальних мазках.

Висновки

Таким чином, у ході широкомасштабних доклінічних та клінічних досліджень відкрито і підтверджено високу протівірусну ефективність енісаміуму йодиду, що дозволило репозиціонувати цей препарат на міжнародному рівні — у 2017 р. ВООЗ присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код — J05AX17 (протівірусні засоби), який буде імплементовано в індексі АТС/DDD до 2019 р. (WHO, 2018). Привабливий профіль безпеки препарату, який протягом останніх 20 років наявний на фармацевтичному ринку України та деяких інших держав (Азербайджан, Білорусь, Казахстан, Киргизстан, Молдова, Монголія, Росія, Узбекистан, Таджикистан, Туркменістан тощо), добре відомий лікарям, фармацевтам і пацієнтам. Цінною властивістю протівірусного засобу є здатність суттєво знижувати ризик розвитку ускладнень (синусит, бронхіт, пневмонія). Випадків розвитку резистентності вірусу грипу до енісаміуму йодиду не виявлено. Вищевказане дозволяє рекомендувати Амізон® для широкого застосування в клінічній практиці для лікування ГРВІ і, зокрема, грипу.

Список використаної літератури

- Abe K., Aoki M., Tsuji S. et al. (2017) Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 16(7): 505–512.
- Ashton L.V., Callan R.L., Rao S., Landolt G.A. (2010) *In vitro* susceptibility of canine influenza A (H3N8) virus to nitazoxanide and tizoxanide. *Vet. Med. Int.* (<https://www.hindawi.com/journals/vmi/2010/891010/>).

Boltz D., Cocking D., Cinatl J. et al. (2017) Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. 5th ISIRV AVG Conference, Shanghai, China, 110 p.

Boltz D., Peng X., Muzzio M. et al. (2014) Antiviral activity of enisamium against influenza viruses in differentiated normal human bronchial epithelial cells. 3rd Antivirals Congress, October 12–14, Amsterdam, Netherlands.

Cocking D., Cinatl J., Boltz D.A. et al. (2018) Antiviral effect of a derivative of isonicotinic acid enisamium iodide (FAV00A) against influenza virus. *Acta Virol.*, 62(2): 191–195.

Colman P.M. (1994) Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors. *Protein Sci.*, 3: 1687–1696.

De Witt M., Gamble A., Hanson D. et al. (2017) Repurposing mebedazole as a replacement for vincristine for the treatment of brain tumors. *Mol. Med.*, Apr. 5 [Epub. ahead of print].

Fiore A.E., Fry A., Shay D. et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, 60(1): 1–24.

Huber V.C. (2014) Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology. *Expert Rev. Vaccines*, 13(1): 31–42.

Laurent K., Wat C., Mills T. et al. (2003) Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch. Intern. Med.*, 163(14): 1667–1672.

Mestre-Ferrandiz J., Sussex J., Towse A. (2012) The R&D Cost of A New Medicine. Office of Health Economics, London, 100 p.

Rossignol J.F. (2014) Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral. Res.*, 110: 94–103.

WHO (2014) Influenza (Seasonal) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>).

WHO (2017a) Model List of Essential Medicines for Children (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>).

WHO (2017b) The Selection and Use of Essential Medicines (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/en/).

WHO (2018) New ATC (https://www.who.int/medicines/publications/new_atc_lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/).

Wohner N., Varga G., Szloboda P. et al. (2017) Thalidomide therapy in relapsed diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients. Three cases. *Orv. Hetil.*, 158(41): 1642–1648.

Второе рождение препарата Амізон®: результаты международных научных исследований подтверждают протівірусное действие

А.Ф. Фролов, О.А. Голубовская, С.А. Крамарев, А.П. Мироненко, В.М. Маргитич

Резюме. В статье представлены современные данные о применении протівірусных препаратов при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях, результаты научных исследований и разработок инновационных лекарственных средств для лечения больших гриппом. Данные широкомасштабных доклинических и клинических исследований подтверждают высокую протівірусную эффективность энисамиума йодида (Амізон®), привлекательный профиль безопасности препарата и способность снижать риск развития осложнений.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, протівірусные препараты, энисамиум йодид, Амізон®.

The second birth of the drug Amizon®: the results of international scientific studies confirm the antiviral effect

A.F. Frolov, O.A. Golubovska, S.O. Kramarev, A.P. Mironenko, V.M. Margitich

Summary. The article presents modern data on the use of antiviral drugs in influenza and other acute respiratory viral infections, the results of scientific research and development of innovative medicines for the treatment of patients with influenza. Data from large-scale preclinical and clinical studies confirm the high antiviral efficacy of enisamium iodide (Amizon®), an attractive drug profile and the ability to reduce the risk of complications.

Key words: acute respiratory viral infections, influenza, antiviral drugs, enisamium iodide, Amizon®.

Одержано 29.08.2018