



Доктор медичних наук, професор
Юрій Сіренко

Гострий біль у грудях

Читайте на сторінці **42**



Доктор медичних наук, професор
Олександр Літус

Актуальні питання діагностики та лікування поширених дерматологічних захворювань



Читайте в рубриці **Дерматологія** на сторінці **26**



Доктор медичних наук, професор
Олег Чабан

Помилки при веденні пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом

Читайте на сторінці **43**



Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відгук РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴
ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТОН® 300 ОД, БЕРЛІТОН® 600 ОД, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Веґ 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ. 4. Armetov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003; 26:3.770-776.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ



* GOT (глутамінна трансфераза щавлевої кислоти)
** АТФ (аденозинтрифосфат)

- в комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;
- реконвалесценції після інфекційних захворювань;
- фізичному та психічному виснаженні;
- порушенні засвоєння вітамінів.
- для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;
- дегенеративні захворювання (клітинні фази).
- в складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;
- підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

Убіхінон композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/0018/01/01 від 21.03.2018 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Acidum acetylsalicylicum D10 - 22 мг, Acidum alpha-lipoicum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum nicotinicum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Anthrachinonum D10 - 22 мг, Coenzym AD10 - 22 мг, Colchicum autumnale D4 - 22 мг, Conium maculatum D4 - 22 мг, Gallium aparine D6 - 22 мг, Histaminum D10 - 22 мг, Hydrastis canadensis D4 - 22 мг, Hydrochinonum D8 - 22 мг, Magnesium gluconicum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Natrium D10 - 22 мг, Natrium diethylcalcitriol D6 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Pilocarpinum D10 - 22 мг, Podophyllum peltatum D4 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D8 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг, Trichostemum D10 - 22 мг, Ubiolcalcitriol D6 - 22 мг, Vasculinum D4 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції з боку шкіри.

Коензим композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/6999/01/01 від 09.08.2017 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містить: Acidum alpha-ketoglutaricum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum citricum D8 - 22 мг, Acidum fumaricum D8 - 22 мг, Acidum malicum D8 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Acidum thiocticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Barium oxaibutyratum D10 - 22 мг, Beta vulgaris rubra D4 - 22 мг, Cinnamomum D8 - 22 мг, Coenzym A D8 - 22 мг, Coenzym B D6 - 22 мг, Coenzym B12 D6 - 22 мг, Coenzym B6 - 22 мг, Coenzym C D6 - 22 мг, Coenzym E D6 - 22 мг, Magnesium oxaibutyratum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Natrium diethylcalcitriol D6 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Nicotianum D6 - 22 мг, Pulsatilla pratensis D6 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D10 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: В подальшому вилардах можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання.

Глюксаль композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, РЛ, МОЗ України № UA/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10 - 22 мг, Methylsulfonyl D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: Реакції гіперчутливості, реакції у місці введення.

Виробник: «Біологіє Хайльміттель Хельм ГмбХ / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Маєт затверджено Зависанням ТОВ «УКРАЇНСКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 24042023 р.

ЗМІСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Кристалізація доказів.

Настанови NICE з діагностики та лікування подагри (2022)

Ч. Даханаякі, К.М. Джордан, Е. Родді 5

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Ефективність енісамію йодиду

в лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань

С.О. Крамарьов, І.Ю. Серякова 10-12

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Замісна ферментна терапія в хворих на цукровий діабет

з екзокринною панкреатичною недостатністю

І.Я. Лопух 15

Додаткове вживання аргініну та бетаїну

як сучасний спосіб підтримання функцій печінки 31

Застосування інгібіторів протонної помпи

в дітей та вагітних

О.Г. Шадрін, А.Е. Дорофєєв 35

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Вушна сірка та сірчані корки: особливості виникнення

та безпечний спосіб видалення

Т.Л. Можина 36-37

ОРФАННІ ХВОРОБИ

Спадковий ангіоневротичний набряк

очима пацієнтів 39

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 37

Галицький Експозитион®

2023

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

23-25 травня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ (вул.Коперника, 17)

МЕДИЧНА ВИСТАВКА «ТанMED»

ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ ВИСТАВКИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання;
- Медичні прилади та інструменти;
- Лабораторна медицина;
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями;
- Офтальмологічне обладнання та оптика;
- Фармацевтичні препарати;
- Сучасна клініка та послуги;
- Страхова медицина;
- Медичний одяг, засоби санітарії та дезінфекції;

В РАМКАХ ВИСТАВКИ:

- VI спеціалізована експозиція «Реабілітація»

В РАМКАХ ФОРУМУ:

- науково-практичні конференції;
- фахові школи;
- майстер-класи;
- демонстрації нових технологій, матеріалів за участю провідних спеціалістів медицини та відомих фірм-виробників

ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА
- Управління охорони здоров'я ЛМР

ПАРТНЕРИ ФОРУМУ: A-S PHILIPS uoslob

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Інформаційні партнери: Здоров'я України Health-ua.com

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ: Гал-ЕКСПО АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2949112, 2949113

www.galexpo.com.ua/galmed

www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/

С.О. Крамарьов, д.м.н., професор, І.Ю. Серякова, кафедра дитячих інфекційних хвороб
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ефективність енісамію йодиду в лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань

У цьому огляді розглянемо ефективність застосування енісамію йодиду, ґрунтуючись на результатах сучасних міжнародних досліджень. Водночас цей матеріал зацікавить медичних працівників (із метою підвищення поінформованості) щодо доцільності застосування енісамію йодиду в терапії гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Крім того, в статті наведено результати вітчизняних і зарубіжних рандомізованих контрольованих досліджень застосування енісамію йодиду при грипі та COVID-19, а також продемонстровано механізм противірусної дії цього засобу.



С.О. Крамарьов

Епідеміологія грипу та COVID-19

ГРВІ є однією з найчастіших причин звернень по медичну допомогу як серед дорослого, так і дитячого населення, тому питання пошуку актуальних підходів до лікування ГРВІ залишаються нагальними й сьогодні, особливо з огляду на сталу сезонність та періодичну циркуляцію різних штамів вірусів, що спричиняють масові спалахи захворювання [58-60].

Грип, COVID-19 та інші ГРВІ накладають значний економічний тягар на суспільство та систему охорони здоров'я. Витрати в разі респіраторних інфекцій пов'язані з необхідністю амбулаторного та стаціонарного лікування, а також з'являються значні непрямі витрати через втрату продуктивності під час хвороби [20].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на респіраторні інфекції припадає 6% загального тягара захворювань у світі. Щороку в світі помирають ≈6,6 млн дітей віком до 5 років, 95% з яких походять із країн зі слабкою економікою; ½ загальної кількості смертей припадає на ГРВІ [8]. У США без урахування грипу та COVID-19 ГРВІ спричиняють прямі витрати в сумі 17 млрд дол., непрямі – 8 млрд дол. щороку [55].

Пандемія COVID-19, що спіткала людство в 2020 році, зробила значний внесок не лише у фінансову сферу глобального тягара інфекції, а й посприяла впливу на стан психічного здоров'я через економічні, соціальні та психологічні наслідки [36]. На початок квітня 2023 року в Україні триває 4-й рік боротьби з вірусом SARS-CoV-2; налічується 5,44 млн лабораторно підтверджених випадків захворювання, з яких ≈112 тис. є летальними. Загальна кількість випадків у всьому світі сягнула >761 млн, з яких 6,88 млн завершилися летальною [62]. За оцінками вчених, рівень інфікування COVID-19 у США зумовив загальні прямі медичні витрати в сумі 163,4 млрд дол. упродовж пандемії [51]. За даними Міністерства фінансів України, в 2021 році з метою протидії пандемії COVID-19 Кабінет Міністрів України витратив 46,4 млрд грн [41].

Що стосується грипу, то щороку уражаються 5-10% дорослого населення та 20-30% дітей у всьому світі. Летальність – 0,5-1 випадок/1000 захворілих. Смертність підвищується не лише в разі розвитку грипу та пневмонії, а й унаслідок загострення хронічних захворювань, що зазвичай спостерігається під час грипу. Також для грипу характерною є сезонність; зокрема, в Україні пік захворюваності на грип припадає на період із грудня до березня [17].

За даними дослідження, опублікованого до пандемії COVID-19, грип складав 65% загального економічного тягара, причому переважання витрат, пов'язаних із цим захворюванням, спостерігалось у віковій групі від 19 до 49 років, де грип становив 85% економічного тягара захворювань, яких можна було уникнути за допомогою вакцинації (порівняно із 67% для вікової групи від 50 до 64 років і 55% серед осіб віком >65 років) [46].

У США загальні річні прямі медичні витрати на грип оцінюються в 3,2 млрд дол., тоді

як непрямі становлять 8,0 млрд дол. Для останніх 67% випадків спостерігалися серед хворих віком від 18 до 64 років. У Європейському Союзі витрати на сезонний грип оцінюються від 6 до 14 млрд євро/рік [20, 49].

За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, станом на березень 2023 року триває широке географічне розповсюдження вірусів грипу. В 15 (60%) регіонах України в системі рутинного епідемічного нагляду зафіксовано одночасну циркуляцію вірусів грипу типів А і В. У 5 регіонах України зберігається епідемічна активність середнього та низького рівнів. Показник захворюваності на ГРВІ разом із новою коронавірусною інфекцією становить 360,1/100 тис. населення. В системі рутинного епідемічного нагляду найбільший приріст захворюваності зафіксовано серед дітей віком до 17 років – 12,4% і серед дорослих – 7,9%. На території країни циркулюють віруси SARS-CoV-2, парагрип, RS-віруси, аденовіруси та риновіруси [47].

Відповідно до даних поширеності грипу в країнах Європи, ВООЗ повідомлено стосовно активної захворюваності в 20 із 37 країн, що свідчить про значну сезонну циркуляцію вірусу грипу в європейському регіоні. Зареєстровано значне переважання вірусу грипу типу В. Госпіталізовані пацієнти з підтвердженою інфекцією вірусу грипу були зареєстровані у відділеннях інтенсивної терапії (з більшою часткою вірусів типу В). 4 країни повідомили про рівень позитивного результату на вірус грипу >10% під час спостереження за ГРВІ (Литва, Румунія, Сербія та Україна) [58].

На початку лютого 2023 року Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDC) повідомили про 9 летальних випадків серед дітей, пов'язаних із грипом, у результаті чого загальний показник за сезон досяг 106 випадків, що є найбільшою кількістю смертей від грипу серед дітей з початку пандемії COVID-19. Більшість із цих дітей не були щеплені. Протягом останніх 10 сезонів грипу кількість дитячих смертей від цього захворювання за сезон коливалася від 1 (2020-2021 рік) до 199 (2019-2020 рік). До пандемії COVID-19 рекордно низька кількість педіатричних смертей становила 37 у сезоні 2011-2012 рік [14].

Засоби проти грипу

Найефективнішим методом протидії грипу є безпосереднє пригнічення збудника, що полягає у застосуванні специфічної противірусної терапії. Противірусні лікарські засоби можуть призначатися як для лікування грипу, так і для його профілактики.

У 2022 році CDC надали оновлені рекомендації щодо противірусної терапії грипу та ГРВІ. Пріоритетними групами для противірусного лікування грипу є госпіталізовані пацієнти, хворі з тяжкою, ускладненою чи прогресувальною хворобою або ті, хто мають підвищений ризик розвитку ускладнень. Емпіричне противірусне лікування слід розпочати якнайшвидше та без очікування результатів лабораторного підтвердження.

4 противірусні препарати від грипу, схвалені Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), рекомендовані для використання протягом сезону грипу 2022-2023 року. 3 препарати – це інгібітори нейрамінідази, які мають активність проти вірусів грипу А та В і блокують вірусний фермент нейрамінідазу: пероральний озельтамівір фосфат, інгаляційний занамівір і внутрішньовенний перамівір. 4-м препаратом є оральний балоксавір марбоксил, який активно діє проти вірусів грипу А і В, проте має інший механізм дії. Балоксавір – кепзалежний інгібітор ендонуклеази, що перешкоджає транскрипції вірусної РНК і блокує реплікацію вірусу. Госпіталізованим пацієнтам із підозрою на грип або підтвердженням його діагнозом рекомендується призначення озельтамівіру перорально чи ентерально. Для амбулаторних хворих рекомендовано застосування озельтамівіру перорально, занамівіру – у вигляді інгаляцій, перамівіру – внутрішньовенно чи перорального балоксавіру (залежно від віку хворих та протипоказань) [13].

Амантадин і римантадин є лікарськими засобами, що належать до групи адамантанів; вони активні щодо вірусу грипу А, але ефективність грипу В у них відсутня. За спостереженнями останніх декількох сезонів захворюваності, серед циркулювальних штамів вірусів грипу А (H3N2) та А(H1N1)pdm09 спостерігалось підвищення резистентності до адамантанів, тому ці препарати не рекомендовані для лікування грипу А [3]. Із 2003-2004 року стійкість до цієї групи препаратів стрімко зростає у всьому світі. Відповідно до Центру співробітництва ВООЗ з епідемічного нагляду, епідеміології та контролю за грипом у CDC, відсоток резистентних до адамантанів ізолятів вірусу грипу А зріс з 0,4 до 12,3%, а за даними інших досліджень, глобальна частота резистентності вже через рік зростає до 96% у Китаї, до 72% у Південній Кореї, до 14,5% у США [3, 10]. Під час сезону грипу 2005-2006 року CDC визначив, що 92% вірусів грипу А (H3N2), виділених від пацієнтів у 26 штатах, продемонстрували мутацію амінокислоти S31N у гені М2, яка надає стійкість до адамантанів [10]. Частота резистентності продовжувала зростати в геометричній прогресії; з 2005 по 2006 рік майже 90,6% штамів H3N2 і 15,6% H1N1 були резистентними до адамантану [21]. Мутація, що надає резистентність, поступово виявлялася у все більшій кількості штамів вірусу грипу та до 2013 року майже 45% усіх ізолятів IAV були стійкими до адамантанів [22]. Резистентність до цієї групи залишається надзвичайно високою, тому амантадин і римантадин не рекомендуються для емпіричної терапії грипу.

Наразі резистентність циркулювальних вірусів грипу до озельтамівіру, занамівіру та перамівіру є низькою порівняно з адамантанами, але ситуація динамічна; зокрема, повідомлялося про низку спорадичних випадків інфікування вірусом H1N1 2009 року, стійким до озельтамівіру, в т. ч. із рідкісними епізодами обмеженої передачі [6, 13, 47].

За даними Глобальної мережі чутливості до інгібіторів нейрамінідази (із 1996 по 1999 рік),

усі ізоляти людського грипу виявилися чутливими до групи інгібіторів нейрамінідази. Проте в 2005 та 2007 році частота резистентності до озельтамівіру в ізолятах H1N1 зростає на 0,4 та 0,6% відповідно [24]. В 2008 році було зафіксовано значне зростання на 7% резистентних до озельтамівіру штамів H1N1, а впродовж року цей показник зріс уже до 90% [44, 54]. Віруси грипу А, зокрема H1N1 і H5N1, продемонстрували стійкість через мутацію гістидину в тирозин у залишку 274 NA (H274Y), що надає високий рівень резистентності до озельтамівіру [5]. Повідомлялося також про стійкість озельтамівіру до вірусів грипу А(H3N2) і А(H1N1)pdm09 у дітей віком до 13 років [39, 53] та імуноскомпрометованих осіб [40].

Новим препаратом із класу противірусних засобів для лікування грипу, що був затверджений FDA в 2018 році, є балоксавір марбоксил. Із квітня 2020 року препарат схвалено для клінічного застосування в Україні [45]. Він інгібує білок, що бере участь в ініціації вірусної транскрипції шляхом розщеплення кепованої мРНК, завдяки чому пригнічується реплікація вірусу грипу [1]. Рандомізоване контрольоване дослідження M.G. Ison і співавт. (2020) продемонструвало вищу ефективність балоксавіру порівняно з озельтамівіром у підлітків і дорослих із підтвердженим грипом В [33].

Препарат є новим і достатньо ефективним, однак випадки резистентності були задокументовані й щодо нього. Зокрема, описані випадки зниження сприйнятливості до балоксавіру, що спостерігалися під час клінічних випробувань за участю імуноскомпрометованих дітей і дорослих [29, 30, 43].

Ще один противірусний препарат – фавіпіравір; належить до групи засобів прямої дії. Ця сполука є похідною піразинкарбоксаміду, проявляє активність проти РНК-вмісних вірусів. Механізм дії полягає у селективному пригніченні ферменту РНК-залежної РНК-полімерази. У 2014 році фавіпіравір схвалено в Японії для лікування атипичних форм грипу за неефективності лікування іншими противірусними засобами. Пізніше його почали вивчати щодо ефективності лікування Еболи та COVID-19 [26, 38]. Препарат є україногенним і призначається винятково для надтяжких форм захворювання.

На сьогодні дані щодо резистентності цього препарату досі обмежені, але стійкість активно вивчається дослідниками в межах лабораторних умов. Наприклад, у досліді Р.Р. Cheung і співавт. (2014) виявили одну мутацію V43I у PB1, що була отримана в культурах клітин, інфікованих вірусом грипу під час селекції, яка зумовила підвищення стійкості до фавіпіравіру [18]. В іншій роботі вчені вивчали передумови, необхідні для стійкості до фавіпіравіру пандемічного вірусу грипу А H1N1. Отже, було виявлено дві мутації, які сприяють виникненню стійкості до фавіпіравіру. Науковці продемонстрували *in vitro* виникнення резистентності вірусу грипу до фавіпіравіру через мутацію P653L та K229R у F субодиноці PB1 РНК-залежної РНК-полімерази (RdRP) у культурі клітин [28].

Результати проведених досліджень свідчать про невпинний розвиток резистентності вірусів грипу до противірусних препаратів.

Стійкість до наявних засобів із роками зростає, тому проблема лікування грипу залишається актуальною.

Противірусна активність енісамію йодиду

Наразі вчені активно вивчають нові засоби із противірусною активністю, що впливають на вірусні білки. Одним із таких препаратів є енісамію йодид, що продемонстрував позитивний ефект у лікуванні респіраторних інфекцій.

З огляду на високу частоту захворюваності на ГРВІ та грип в Україні й світі гостро постає питання вибору дієвого лікування. Одним із засобів, що впродовж 25 років представлений на фармацевтичному ринку України, є препарат енісамію йодид (АТ «Фармак»), відомий під торговою назвою Амізон®. Розробку та дослідження цього препарату проводили вітчизняні фахівці ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» (м. Київ) з урахуванням міжнародних стандартів; було залучено вчених із США та ЄС. У 1997 році Амізон® зареєстровано в Україні як ненаркотичний анагетик. У 2005 році була доведена його противірусна дія *in vitro* щодо вірусу грипу. З огляду на ці дані в 2008 році АТ «Фармак» розпочала глобальний неклінічний і клінічний розвиток енісамію йодиду як противірусного препарату при грипі та ГРВІ [63].

Енісамію йодид представлено в таблетованій формі в дозуванні 125 та 250 мг, а також у вигляді капсул у дозі 500 мг під назвою Амізон® Макс. Для дітей передбачена зручна лікарська форма з назвою Амізончик® у формі сиропу 10 мг/мл у флаконі 100 мл.

На сьогодні Амізон® застосовується пацієнтами як противірусний лікарський засіб, проте результати численних рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про більший спектр його властивостей і дозволяють ширше оцінити механізм дії та ефективність проти респіраторних вірусів, серед яких COVID-19, а також вірус грипу.

Енісамію йодид у лікуванні грипу

В дослідженні американських учених D. Boltz і співавт. (2018) оцінювали противірусну активність енісамію йодиду на експериментальній моделі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, а також проникність та цитотоксичність препарату. Було виявлено пригнічення енісамію йодидом реплікації кількох підтипів вірусів грипу А, включаючи сезонний H1N1, пандемічний H1N1 2009 року, H3N2 H5N1, H7N9, варіант, що був стійким до інгібіторів нейрамінідази H275Y NA (нумерація N1), та вірус грипу В з 90% ефективністю при застосуванні в діапазоні концентрацій 157-439 ммоль (дози є у 23-64 рази нижчими за цитотоксичні концентрації). Не спостерігалось характерного вірусного цитопатичного ефекту у випадку зараження оброблених клітин вірусами грипу. Також дослідники дійшли висновку, що енісамій впливає на ранню стадію життєвого циклу вірусу, оскільки при вивченні результату додавання препарату після інюкації вірусу А (H1N1) було визначено зниження титру вірусу в >100 разів, тому виявлена противірусна активність *in vitro* свідчить про імовірну клінічну ефективність проти інфекцій, зумовлених вірусом грипу [9].

Схоже дослідження, проведене європейськими вченими в первинно диференційованих нормальних бронхіальних епітеліальних клітинах людини та тхорів проти вірусу грипу, також представило ефективну противірусну дію. Енісамій 500 мкг/мл значно пригнічував реплікацію вірусу грипу та знижував експресію вірусного М-гена в бронхіальних епітеліальних клітинах. Лікування тхорів цим препаратом у дозуванні 200 мг/кг протягом 7 днів, розпочате через 24 год після інюкації вірусу грипу А (H3N2), продемонструвало значне зниження титрів вірусу у верхніх дихальних шляхах [19].

В іншій спільній роботі американських та німецьких науковців вивчали ефективність енісамію йодиду в пацієнтів віком від 18 до 60 років із підтвердженим діагнозом грипу.

Лікування препаратом зумовило зменшення виділення вірусу грипу порівняно із плацебо (71,2 проти 25%; $p < 0,0001$), швидше одужання пацієнтів (на 14-й день одужали 93,9% у групі енісамію порівняно із 32,5% у групі плацебо; $p < 0,0001$) та зменшення симптомів захворювання (із $9,6 \pm 0,7$ до $4,6 \pm 0,9$ балів у групі енісамію проти $9,7 \pm 1,1$ до $5,6 \pm 1,1$ балів у групі плацебо; $p < 0,0001$). Автори ідентифікували гідроксильований метаболіт енісамію VR17-04 та виявили, що він здатен інгібувати синтез РНК вірусу грипу, що свідчить про можливість енісамію метаболізуватися в організмі людини до інгібітора РНК-полімери вірусу грипу, який зменшує виділення вірусу й покращує одужання хворих на грип [56]. Метаболіт VR17-04 пригнічував активність вірусу грипу *in vitro* також у дослідженні А.Р. Walker і співавт. (2020), проведеному спільно з українськими та британськими вченими. В своїй

роботі науковці підтвердили інгібування РНК-полімераз вірусу грипу А препаратом енісамію йодиду [57].

Поточна ситуація з COVID-19

На початку березня 2020 року ВООЗ оголосила пандемію COVID-19. Перші випадки захворювання зафіксували в Китаї 31 грудня 2019 року. В Україні перші лабораторно підтвержені випадки задокументували в березні 2020 року [62].

Особливість COVID-19 – невинна мутація вірусу, що спричиняє появу нових циркулювальних штамів, які, своєю чергою, сприяють хвилеподібному перебігу пандемії. Кожна нова хвиля захворюваності характеризується переважанням певного штаму SARS-CoV-2 та має свої клінічні особливості. З початку пандемії COVID-19 ВООЗ виділила низку варіантів вірусу, що викликають стурбованість, і варіантів,

що зумовлюють інтерес, з огляду на оцінку їхньої потенційної здатності поширюватися, витіснити інші варіанти, спричинити нові хвилі з підйомом циркуляції, а також створювати необхідність коригування заходів щодо захисту здоров'я населення. З лютого 2022 року домінуючим варіантом вірусу залишається омікрон; він становить >98% загальнодоступних послідовностей і є найімовірнішим генетичним джерелом формування нових варіантів SARS-CoV-2. Прикладами таких підваріантів омікрону є ХВВ.1.5 та ВQ.1.1, які на сьогодні переважають у світі [61].

Поточний домінуючий варіант ХВВ.1.5, який ще називають кракеном, відрізняється високою активністю зв'язування вірусу із клітинами людини, що робить його набагато контагіознішим. Клінічна картина є схожою

Продовження на стор. 12.

25 років практичного застосування в Україні³

Амізон®

оригінальний противірусний засіб з прямою противірусною дією¹

Амізон Макс довів противірусну ефективність при COVID-19 в багатоцентровому подвійному рандомізованому, плацебо-контрольованому клінічному дослідженні²

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон; 2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амізон Макс; 3 - Реєстраційне посвідчення № Р/9770/16 від «6» березня 1997р. (наказ МОЗ України від 13 вересня 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 «4» липня 2017 р. (наказ МОЗ України від «10» вересня 2021 р. № 1922), Р.П. 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 / УКРЛІПРОМО/02/2023/АМІЛ/001

Ефективність енісамію йодиду в лікуванні гострих респіраторних вірусних захворювань

Продовження. Початок на стор. 10.

на таку омікрону та характеризується лихоманкою, загальною слабкістю, головним болем, міалгією, нежиттю, кашлем, чханням і можливими гастроінтестинальними розладами. На думку вірусолога Школи громадського здоров'я Блумберга Університету Джонса Хопкінса Енді Пекоша, ця мутація вірусу схожа на сезонний грип [34]. Ця схожість може значно ускладнювати встановлення діагнозу та заважати лікарю ідентифікувати збудника, крім того, маскуванню вірусу ставить під сумнів ефективність вакцини та ускладнює лікування. Саме тому актуальним є якнайраніше призначення протівірусного засобу із прямою протівірусною дією.

Незважаючи на війну в Україні, епідеміологічний нагляд за варіантами SARS-CoV-2 триває. Наприкінці січня 2023 року зафіксовано перший випадок інфікування новою сублінією варіанта SARS-CoV-2 ХВВ.1.5 у Сумській області. Наразі його виявлено в 6 областях: Закарпатській, Львівській, Одеській, Сумській, Тернопільській, Черкаській [48]. Отже, пандемія продовжується; очевидно, що вона супроводжуватиме людство ще довго. Хоча особливості нових варіантів передбачити складно до їхньої появи, розгляд імовірних прогнозів має вирішальне значення для планування та ухвалення ефективних рішень у сфері охорони здоров'я.

В нещодавньому дослідженні співробітників Університету Вашингтона, опублікованому на сервері препринтів medRxiv, дослідники змоделювали прогнози пандемії COVID-19 з урахуванням різних варіантів і сценаріїв втручання. В базовому варіанті розглядається думка, що нових варіантів вірусу не буде. Решта 3 сценарії мали спільні риси та полягали в поширенні нових варіантів SARS-CoV-2. За прогнозом одного з них, можливе виникнення нового вірусу, що буде схожим на омікрон, в іншому варіанті – на дельта, а за третім (найгіршим сценарієм) прогнозується варіант, що має назву «дельтакрон», який за поширеністю схожий на омікрон, а інтенсивністю передачі та тяжкістю – на варіант дельта [52]. Іншими дослідниками описано такі перспективи COVID-19, як повне викорінення або елімінація вірусу, життя з вірусом (за дотримання масової вакцинації) та продовження масштабного спалаху в разі недостатнього колективного імунітету [35].

Протівірусні препарати в рекомендаціях з ведення COVID-19

У березні 2023 року видано оновлені рекомендації Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (IDSA) щодо лікування та ведення пацієнтів із COVID-19. До наявних настанов додано зауваження щодо стійкості до тиксагевімабу/цилгавімабу. Згідно з даними CDC, <10% циркулювальних варіантів у США є чутливими до тиксагевімабу/цилгавімабу – єдиного продукту, доступного для доконтактної профілактики, тому цей препарат більше не дозволений для використання до подальшого погодження FDA. Комбінації нейтралізуючих антитіл проти SARS-CoV-2, ухвалені раніше (бамланівімаб/етесевімаб і касирівімаб/імдевімаб), виявилися неактивними проти варіантів омікрон BA.1 і BA.2 *in vitro*, що робить їх також непридатними для постконтактної профілактики та лікування. В результаті FDA скасовано дозвіл на екстрене використання як для бамланівімабу/етесевімабу, так і для касирівімабу/імдевімабу, не залишаючи доступних нейтралізуючих антитіл з метою терапії COVID-19 [7].

Що стосується чинних настанов із протівірусного лікування, то експертною групою IDSA рекомендовано не застосовувати для

лікування пацієнтів із COVID-19 гідроксихлорохін і хлорохін. Результати рандомізованих контрольованих досліджень свідчать про підвищення ризику розвитку побічних ефектів, подовження інтервалу QT, вищу частоту виявлення аритмії та шлунково-кишкових розладів у хворих [11, 15, 16].

Контактним особам не рекомендовано проводити постконтактну профілактику за допомогою лопінавіру/ритонавіру через підвищений ризик виникнення побічних реакцій. Також препарат не рекомендований до застосування на амбулаторному та госпітальному етапах. Це насамперед пов'язано зі шлунково-кишковими побічними явищами, ризиком ураження печінки, підшлункової залози та подовженням інтервалу QT [50].

Застосування тоцилізумабу чи сарилумабу (за відсутності доступу до першого) в комплексі зі стандартним лікуванням є рекомендованим серед госпіталізованих дорослих із прогресувальною тяжкою або критичною формою COVID-19, які мають підвищені маркери системного запалення [7].

Протівірусний засіб ремдесивір ухвалено для застосування в разі легкого чи середнього ступеня тяжкості COVID-19 в осіб із груп ризику, а також за тяжкої форми хвороби, в т. ч. із випадками необхідності застосування кисневої терапії. Однак для пацієнтів, які перебувають на інвазивній вентиляції легень та/або ЕСМО, комісія IDSA не рекомендує проведення терапії ремдесивіром [7].

Інформація щодо розвитку резистентності SARS-CoV-2 до протівірусної терапії наразі є досить обмеженою, проте американські науковці опублікували перші клінічні випадки незалежно отриманої РНК-залежної мутації РНК-полімерази V792I, що виникла в реципієнтів ниркового трансплантата після впливу ремдесивіру на тлі персистувального COVID-19 [31].

В оновленій версії настанови до рекомендацій також внесено молнупіравір для амбулаторних пацієнтів віком >18 років із легким і помірним перебігами захворювання COVID-19 або високим ризиком прогресування до тяжкого захворювання, які не мають іншої альтернативи лікування. Проте препарат є токсичним; його не схвалено для застосування хворим віком до 18 років, оскільки він може вплинути на ріст кісток і хрящів [7].

З огляду на продовження пандемії, постійну мутацію вірусів, поступовий розвиток резистентності до протівірусних засобів, підвищений ризик виникнення побічних реакцій та токсичність препаратів пошук альтернативних безпечних й ефективних засобів проти COVID-19 триває.

Енісамію йодид при COVID-19

З початку пандемії COVID-19 у період відсутності вакцинації проти SARS-CoV-2 вчені шукали альтернативні протівірусні стратегії з метою боротьби проти коронавірусної хвороби, оскільки основною мішенню енісамію є вірусна РНК-полімераза, яка відповідає за синтез вірусної РНК. У лабораторіях Великої Британії та України дослідники вивчили ефективність препарату проти SARS-CoV-2. В дослідженні *in vitro* виявлено пригнічення активності вірусу SARS-CoV-2 метаболітом VR17-04 енісамію. Як і нуклеотидний аналог ремдесивіру трифосфат, VR17-04 демонстрував ефективність проти РНК-полімерази SARS-CoV-2, що свідчить про перспективу успішного застосування препарату енісамію йодиду в лікуванні інфекції SARS-CoV-2 [57]. Однак ключовою перевагою енісамію є його пероральний шлях застосування, що надає можливість приймати препарат амбулаторно (на відміну від ремдесивіру, який потребує внутрішньовенного введення).

Інгібувальна дія енісамію щодо РНК SARS-CoV-2 була також підтверджена *in vitro*

в роботі S. Elli та співавт. (2021). Дослідження проводилося спільно з науковцями Німеччини, Італії, України та Великої Британії. На моделях клітини епітеліальної аденокарциноми людини (Caco-2) та нормальних бронхоепітеліальних клітин людини (NHBE) вчені досліджували вплив енісамію на вірус SARS-CoV-2. Культури клітин були оброблені енісамію йодидом (торгова назва Амізон®) і згодом інфіковані SARS-CoV-2. За допомогою світлової мікроскопії та кількісної ПЛР досліджували інфіковані культури та РНК вірусу, отже, через 48 год було виявлено цитопатичний ефект. Науковцями зафіксовано зменшення кількості копій вірусного геному в інфікованих клітинах залежно від концентрацій енісамію та зниження експресії вірусного нуклеопротеїну SARS-CoV-2 на клітині Caco-2 [23]. Ці результати корелювали з інгібувальною дією препарату на реплікацію вірусу грипу А в клітинах Caco-2, що було досліджено попередньо в роботі американських та європейських учених А. J. W. Te Velthuis і співавт. (2021). З метою оцінки пригнічення реплікації коронавірусу в NHBE культуру цих клітин інкубували з енісамію йодидом протягом 6 год, після чого інфікували вірусом (HCoV-NL63). Отже, було виявлено значний вплив енісамію на синтез вірусної РНК. Також автори використали метод мінігеномного аналізу для перевірки можливості енісамію пригнічувати синтез РНК SARS-CoV-2 *in vitro*. Залежно від концентрації препарату в середовищі інкубації культури клітин спостерігалось значне пригнічення сигналу мінігеному. Вчені виявили пригнічення реплікації коронавірусу на моделі Caco-2 і NHBE енісамію йодидом і пов'язали отриманий ефект із пригніченням елонгації РНК SARS-CoV-2 [56].

В міжнародному рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні взяли участь науковці України, Німеччини та США; вони оцінили клінічну ефективність лікування COVID-19 енісамію йодидом (торгова назва Амізон® Макс) у поєднанні зі стандартним лікуванням порівняно із плацебо-контролем. 592 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в 14 клінічних центрах різних регіонів України, рандомізували на прийом енісамію (500 мг на дозу 4 р/день) або плацебо. Результати випробування продемонстрували, що саме терапія із застосуванням препарату Амізон® Макс достовірно ($p=0,00945$) пришвидшує покращення стану хворих на COVID-19 на 2 бали за модифікованою шкалою BOO3 щодо оцінки тяжкості стану пацієнта порівняно з особами, котрі отримували плацебо. Крім того, застосування зазначеного препарату прискорює процес видужання пацієнтів, особливо при ранньому застосуванні, пришвидшує зменшення вираженості кашлю, має вираженішу ефективність у пацієнтів віком >50 років і дозволяє достовірно ($p=0,016$) запобігти погіршенню стану, розвитку вираженішої дихальної недостатності в процесі лікування COVID-19 [4, 32].

Сучасний стан протівірусної терапії інших ГРВІ на сьогодні залишається дискусійним. Для більшості з цих інфекцій засоби специфічної терапії відсутні; показане виявлено симптоматичне лікування.

Поодинокі дослідження продемонстрували ефективність рибавіріну в лікуванні парагрипу в імуноскомпрометованих осіб, проте в актуальних настановах цей препарат відсутній; застосовується лише симптоматичне лікування [17]. Така сама ситуація спостерігається і з аденовірусною інфекцією, адже схвалені протівірусні препарати з доведеною ефективністю для лікування тяжкої аденовірусної інфекції відсутні; водночас немає жодних проспективних рандомізованих контрольованих досліджень потенційно корисної антиаденовірусної терапії. Найбільше в літературі описане використання внутрішньовенного рибавіріну та цидофовіру. Рибавірін – аналог гуанозину; має широку протівірусну дію проти РНК- і ДНК-вірусів, у т. ч. виявляє активність проти аденовірусу *in vitro*. Однак препарати не рекомендовані для рутинного застосування через високу частоту побічних реакцій. Найпоширенішим ускладненням після прийому рибавіріну є виникнення анемії, а застосування цидофовіру було обмежено у зв'язку з нефротоксичністю [27].

Використання рибавіріну схвалено FDA у формі аерозолі для лікування дітей з тяжким перебігом респіраторно-синцитіальної інфекції, але його застосування обмежується через тератогенний вплив на медичний персонал, невисоку ефективність щодо зниження тривалості госпіталізації та смертності, а також високу вартість [17].

Із 2021 року Американською академією педіатрії (AAP) схвалено палівізумаб для лікування дітей через підвищений рівень захворюваності на респіраторно-синцитіальну інфекцію. Це гуманізовані IgG1k моноклональні антитіла, що застосовуються для профілактики тяжких захворювань нижніх дихальних шляхів, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом [2]. Засіб є надзвичайно дорогим і перебуває на стадії досліджень, тому широких рекомендацій не має.

З огляду на низьку доказову базу зазначених препаратів, побічні реакції, високу вартість існує необхідність подальшого дослідження ефективності та доступної терапії ГРВІ.

Загальновідомий досвід використання енісамію в лікуванні парагрипу, риновірусів, аденовірусів, респіраторно-синцитіальної інфекції обмежений, проте дослідження щодо цього засобу тривають. На прикладі використання енісамію в лікуванні проявів ГРВІ вчені вивчили доцільність його застосування в лікуванні експериментального риносинуситу шляхом оцінки гістоморфологічного дослідження слизової оболонки порожнини носа та придаткових пазух у 24 кролів. Гістоморфологічну оцінку проводили на 25-ту добу дослідження стандартними методами світлової мікроскопії. Гістоморфологічне дослідження впливу енісамію на риносинусит у кролів, який вводили протягом 10 діб, виявило суттєвий терапевтичний ефект, який виражався зменшенням запального процесу в епітелії порожнини носа та слизової оболонки навколоносових пазух. Вивчення фармакологічних властивостей досліджуваного препарату на риносинусит продемонструвало високу швидкість настання позитивного ефекту порівняно із застосуванням симптоматичної терапії [64].

Отже, можна стверджувати, що Амізон® чинить протівірусну активність щодо збудників грипу, COVID-19 та інших респіраторних вірусів. За 25 років застосування в Україні Амізон® зарекомендував себе як ефективний та безпечний протівірусний лікарський засіб, що підтверджується потужною доказовою базою [4, 25, 32]. Амізон® Макс – перший вітчизняний протівірусний лікарський засіб, який прощов повноцінне клінічне дослідження при COVID-19, під час якого було доведено ефективність його застосування.