

Оновлені дані та перспективи використання інтерферону в профілактиці та лікуванні респіраторних вірусних інфекцій у період пандемії COVID-19

В умовах пандемії за відсутності етіотропного противірусного лікування активація системи місцевого неспецифічного захисту має потенціал у запобіганні запуску каскаду гіперзапальних реакцій та подальшому розповсюдженню збудника в організмі людини. У наш час активно вивчаються противірусні властивості інтерферону (ІФН), який здатний опосередковано пригнічувати вірусну реплікацію, проте його остаточна роль у профілактиці та лікуванні COVID-19 до кінця не з'ясована.

У рамках вебінару «Актуальні питання інфекційних хвороб у педіатричній практиці», який проходив в онлайн-режимі 4 лютого 2021 року, вітчизняні науковці активно обговорювали та обмінювалися власним досвідом застосування противірусних лікарських засобів, а також спільно вивчали потенціал використання ІФН як засобів 1-ї лінії захисту від дії патогенних вірусів.

Про можливості та перспективи використання ІФН для лікування та профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) розповів завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Крамарьов.



— Сьогодні місце ІФН у лікуванні інфекційних захворювань остаточно ще не визначено. Проте існують окремі хвороби (зокрема хронічний вірусний гепатит), при яких чітко визначені показання до застосування ІФН. Тому в період пандемії українські та міжнародні науковці почали активно обговорювати та вивчати можливості призначення ІФН як препаратів 1-ї лінії для неспецифічного захисту від COVID-19.

При потрапленні вірусу всередину клітини активується синтез ІФН, який прикріплюється до спеціальних рецепторів на поверхні інших здорових клітин і перешкоджає потрапленню вірусу в ці клітини. Проте навіть при проникненні збудника всередину клітини ІФН активує синтез біологічно активних речовин (олігоаденілатсинтети та аденозиндезамінази), які інгібують вірусну реплікацію, та забезпечує пригнічення синтезу нуклеїнових кислот не тільки вірусу, але й зараженої клітини, яка в подальшому гине. Крім того, ІФН активує дію НК-клітин (природних кілерів) та цитотоксичних лімфоцитів, що сприяє елімінації заражених вірусом клітин із організму. Проте, якщо первинні бар'єрні механізми захисту не спрацюють, свій потенціал реалізує секторні імунoglobуліни (Ig) А, клітинна та гуморальна ланки імунітету (J.W. Schoggins et al., 2011).

Роль ІФН при COVID-19 активно вивчається. Відомо, що коронавірус пригнічує синтез ІФН-I, ІФН-III, що сприяє його низькій індукції в клітинах, які інфіковані SARS-CoV-2. Крім того, активація синтезу ІФН при коронавірусі є відстроченою, оскільки на моделі експериментальних тварин, заражених вірусом SARS-CoV, було встановлено, що після їх інфікування ІФН-I не ідентифікувався в легенях протягом декількох годин від початку піку вірусного навантаження, що сприяло швидшому розповсюдженню вірусу. Низький рівень ІФН-I та одночасно високий рівень прозапальних цитокінів (зокрема фактора некрозу пухлин (ФНП) та ІЛ-6) спостерігався у пацієнтів із тяжкими й критичними формами COVID-19, тобто виявлено взаємозв'язок між рівнем ІФН та ступенем тяжкості захворювання. Сьогодні відома й прозапальна роль ІФН-I у клітинах, інфікованих SARS-CoV-2, яка пов'язана з їх здатністю впливати на реакцію клітин на дію ФНП при тяжких формах COVID-19, що призводить до підвищення чутливості клітин до дії прозапальних цитокінів та активації гіперзапальних реакцій (цитокінового шторму). Високі рівні ІФН також не сприяють зниженню вірусного навантаження при тяжких формах COVID-19.

Як відомо, перебіг COVID-19 у людей різного віку відрізняється. Нещодавно було встановлено, що пік синтезу ІФН у молодих осіб збігається з піком вірусного навантаження, порівняно з людьми похилого віку, в яких пік вірусного навантаження реалізується раніше,

ніж максимальний синтез ІФН, що сприяє легшому проникненню вірусу в легені та інші клітини і тяжчому перебігу захворювання. Крім того, існує певна категорія населення (близько 10%), в яких виробляються аутоантитіла до власного ІФН, що зумовлює дефіцит його синтезу та відсутність впливу на реплікацію вірусу.

Таким чином, головним завданням ІФН є запобігання проникненню вірусу всередину клітини. Встановлено, що раннє профілактичне введення ІФН тваринам, інфікованим SARS-CoV-2, прискорює виведення вірусу та не викликає розвитку запалення. Тому призначення ІФН-I на ранніх стадіях захворювання (до піку вірусного навантаження, тобто максимально до 5 доби від моменту інфікування), особливо коли експресія ІФН відстрочена або знижена, може бути корисним, у той час як пізнє введення призводить до посилення запалення і розвитку тяжкої пневмонії. Тобто подальше вивчення раннього або пізнього призначення ІФН-I при COVID-19 має важливе значення для розробки нових методів лікування.

У Китаї в ході клінічного випробування вивчали ефективність поєднання інгаляційного введення 10 мкг рекомбінантного ІФН α -1 β двічі на день із базовим лікуванням при COVID-19 (Z. Jianping et al., 2020). Про потенційну ефективність застосування ІФН на першій стадії коронавірусної інфекції згадується у нещодавніх настановах Медичної школи Східної Вірджинії, затверджених 27 грудня 2020 року (P. Marik, 2020). У рекомендаціях Китаю також зазначено, що призначення ІФН- α можна розглядати як варіант противірусної терапії при COVID-19 (Y.H. Jin et al., 2020). Проте поки що в настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я не згадується про ІФН у зв'язку з тим, що більшість клінічних досліджень ще не завершені, а їх кінцеві результати не опубліковані.

Результати власного дослідження ефективності лікування ГРВІ – грипу, парагрипу, аденовірусної інфекції – шляхом інтраназального введення ІФН- α -2 β (добре відомого на українському фармацевтичному ринку під торговою назвою **Назоферон**) свідчать про покращення загального самопочуття, зменшення проявів інтоксикації (загального нездужання) та швидшу нормалізацію температури тіла у порівнянні з групою контролю. Проте впливу цього лікарського засобу на кашель та закладеність носа виявлено не було. При суб'єктивній оцінці батьками хворих на ГРВІ дітей ефективності препарату **Назоферон** встановлено, що 39,7% учасників розцінювали результати терапії як задовільні, 60,3% – добрі та ніхто з опитуваних не оцінив їх як незадовільні.

В одному з клінічних досліджень, проведених у провінції Хубей (Китай), було показано, що захворюваність на COVID-19 серед 2944 медичних працівників, які щоденно отримували назальні краплі рекомбінантного ІФН- α у дозі 2-3 краплі в ніс 4 рази на добу протягом 28 днів, дорівнювала нулю (Z. Meng et al., 2019). Отож, враховуючи високий рівень захворюваності серед медиків, застосування ІФН є перспективним методом профілактики інфекції.

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні за участю 14,391 пацієнта з провінцій Китаю з високою поширеністю SARS та інших респіраторних вірусних інфекцій, в якому учасникам призначали ІФН- α -2 β у вигляді назального спрею двічі на день у дозі 9 105 МО протягом 5 днів, спостерігалось, що профілактична ефективність ІФН склала 66,76% проти грипу, 66,75% – відносно парагрипу 1-3, 39,61% – проти респіраторно-синцитіального вірусу та 32,86% – щодо аденовірусу відповідно. Середня профілактична ефективність ІФН склала 50,27%, тобто захворюваність зменшилася у 2 рази після його інтраназального введення (D.X. Yu et al., 2005).

Таким чином, профілактичне введення рекомбінантного ІФН може обмежити реплікацію вірусу у верхніх дихальних шляхах та запобігти подальшому розповсюдженню збудника в легені. Проте у випадку, коли такі дії виявилися неефективними та вірус потрапив до легень, на ранніх стадіях захворювання (у період відсутності гіперзапальних реакцій) може мати користь додаткове введення ІФН, оскільки екзогенне надходження ІФН може сприяти контролю інфекції й запобіганню подальшому розповсюдженню інфекції. На пізній стадії захворювання ІФН необхідно застосовувати з обережністю, оскільки рівень запалення та ушкодження тканин може посилитися.

Крім того, у період пандемії науковці активно працюють над пошуком та вивченням противірусних препаратів прямої дії (інгібіторів нейрамінідази, гемаглютиніну, полімеразної активності) та лікарських засобів із непрямим механізмом дії, ефект від яких реалізується опосередковано через вивільнення біологічно активних речовин та діяльність імунної системи.

Сьогодні в світі активно вивчаються противірусні властивості енісаміуму йодиду (препарат **Амізон** фармацевтичної компанії «Фармак») – як на території України (ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» Національної академії медичних наук України), так і у світі (5 лабораторій у США та 3 у країнах Європейського Союзу). Крім того, цей лікарський засіб зареєстрований в 11 країнах Східної Європи та Азії.

У дослідженні A.P. Walker та співавт. (2020) встановлено, що енісаміуму йодид (як і його метаболіт VR17-04) шляхом пригнічення активності РНК-полімерази ефективно інгібує реплікацію вірусу SARS-CoV-2 та вірусу грипу H1N1 типу А при його застосуванні в концентрації напівмаксимального інгібування (IC50). Відомо, що енісаміуму йодид інгібує реплікацію пандемічного β -коронавірусу SARS-CoV-2 у культурі клітин, пригнічує реплікацію штамів сезонного α -коронавірусу NL63 у диференційованих нормальних людських бронхоепітеліальних клітинах, знижує вірусні титри в культурах клітин вірусу грипу типів А (H1N1, H3N2) і В, включаючи високопатогенні штами H5N1 і H7N9, ефективно знижує вірусні титри резистентних штамів вірусу грипу до осельтамівіру, занамівіру і римантадину, інгібує реплікацію респіраторно-синцитіального вірусу в культурах клітин (B. Маргітич, 2020).

У зв'язку з серією попередньо проведених досліджень у 2019 році ВООЗ присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код – J05AX17, що відносить препарат **Амізон** до противірусних засобів прямої дії. Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 20 січня 2021 року, змінено інструкцію до даного лікарського засобу, у показаннях до призначення якого зазначено про його приналежність до противірусних засобів системного застосування.

На сьогодні опубліковані попередні результати третьої фази багатоцентрового подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного випробування з вивчення ефективності та безпеки препарату **Амізон Макс** у вигляді капсул по 0,5 г (виробництва АТ «Фармак») у комбінації з базовою терапією у 398 учасників із середнім ступенем тяжкості коронавірусної інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 (O. Holubovska et al., 2021). Проміжні результати застосування цього лікарського засобу свідчать про його суттєву клінічну ефективність у пацієнтів, що потребують неінвазивної кисневої підтримки (покращення їх стану на 2 пункти згідно зі шкалою тяжкості захворювання). Крім того, призначення енісаміуму йодиду забезпечило скорочення на 2 дні медіани тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі (в середньому – на 2,8 дня) (B. Маргітич, 2020).

Таким чином, найновіші дані доказової медицини свідчать про високий потенціал ІФН у лікуванні та профілактиці ГРВІ, зокрема при COVID-19.

Підготувала Ірина Неміш



Назоферон®

**ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ
РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ВІКОМ
ВІД 1 МІСЯЦЯ ТА ДОРΟΣЛИХ***



До складу НАЗОФЕРОНУ входить ІНТЕРФЕРОН альфа-2b*

* - згідно з інструкцією для медичного застосування для лікарського засобу Назоферон

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/15653/01/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. № 1345.), Р.П. №UA/15653/02/01, від «16» грудня 2016 р. (наказ МОЗ України від «15» грудня 2016 р. №1345)

Виробник: АТ «Фармак» | 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63 | тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86 | info@farmak.ua / www.farmak.ua
УКР/ПРОМО/11/2020/НАЗ/ДМ/001