

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



С.О. Крамарьов

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.

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 україно-американським 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 РВ1, 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 Р653L та К229R у F субодиноці РВ1 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-полімерази 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 практичного застосування в Україні ³ років

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 / УКРЛПРОМО/02/2023/АМІЗОН/001