



Сучасні підходи до лікування ГРВІ.

Амізон: результати міжнародних досліджень

5 березня під егідою ПАТ «Фармак» відбувся науковий форум у форматі телемосту із лікарями-практиками Києва, Львова, Харкова, Одеси, Дніпра і Краматорська, присвячений обговоренню сучасних підходів до лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) з використанням оригінального протівірусного препарату системної дії – енісаміуму йодиду, відомого під торговою назвою Амізон.



Роботу телемосту було розпочато з доповіді **головного наукового консультанта ПАТ «Фармак», доктора медичних наук Віктора Михайловича Маргітича**, в якій він розповів про результати міжнародних досліджень протівірусної дії енісаміуму щодо вірусу грипу, а також коротко зупинився на історії створення препарату Амізон. **Енісаміум йодид було розроблено в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та вироблено на потужностях ПАТ «Фармак».** У 1997 р. Амізон зареєстровано як ненаркотичний анагетик; науковці звернули увагу на високу клінічну ефективність Амізону в пацієнтів з гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), що проявлялася послабленням симптомів та скороченням часу перебігу захворювання, а також істотним зниженням частоти розвитку ускладнень на кшталт синуситу, середнього отиту та пневмонії. Пояснити такі ефекти лише протизапальними властивостями було досить складно.

Член-кореспондент НАНУ, НАМНУ, РАМН, доктор медичних наук, професор А.Ф. Фролов висловив припущення, що препарат Амізон може виявляти протівірусну активність. У 2005 р. А.Ф. Фролов в експериментах *in vitro* вперше довів протівірусну дію енісаміуму йодиду, а вже з 2008 р. ПАТ «Фармак» розпочав глобальну кампанію з клінічного і неклінічного вивчення енісаміуму йодиду з метою виведення препарату на світовий фармацевтичний ринок. Неклінічна програма передбачала проведення повного комплексу фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень в авторитетних науково-дослідних інститутах і лабораторіях Німеччини, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії та США.

У дослідженнях енісаміуму *in vitro* (клітини A549, Saco2, RD, NHBE) продемонстровано пригнічення реплікації вірусів грипу типу А і В (H1N1, H3N2), в тому числі високопатогенних штамів H5N1, H7N9). Встановлено, що ця молекула виявляє протівірусну дію також щодо коронавірусу і респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ). Дослідження *in vivo*, виконані на тхорах, підтвердили протигрипозну дію енісаміуму йодиду.

В.М. Маргітич зауважив, що при вивченні токсичності енісаміуму йодиду мутагенної/канцерогенної активності не виявлено. Оскільки ознаки генотоксичної дії енісаміуму

йодиду були відсутні, додаткові дослідження його канцерогенної активності не проводилися. Також не зафіксовано токсичної дії енісаміуму йодиду на центральну нервову систему, легені, щитоподібну залозу, серцево-судинну систему.



Логічним продовженням цього виступу стала доповідь **старшого наукового співробітника відділу мікробіології і молекулярної біології IITRI (Illinois Institute of Technology Research Institute (IITRI), Чикаго, США), Девіда Алана Болца**. Починаючи свій виступ, доповідач нагадав учасникам телемосту про епідемії, зумовлені різними вірусами грипу протягом 1918–2017 рр., і значну кількість жертв свинячого, гонконгського, іспанського вірусів грипу.

Вірус грипу є РНК-негативним вірусом. Цикл реплікації вірусу грипу складається з декількох етапів і полягає в проникненні вірусу в епітеліальну клітину, вивільненні вірусної РНК, її транскрипції і трансляції і подальшому виході вірусу з клітини. Наявні протівірусні препарати впливають на різні етапи реплікації вірусу, блокуючи зв'язування з рецепторами, перешкоджаючи його проникненню в клітину або вивільненню з неї, пригнічуючи процеси транскрипції і трансляції вірусної РНК.

Девід Болц із колегами досліджували протівірусну дію енісаміуму в культурі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, як позитивний контроль використовували озельтамівір, поверхневі змиви отримували через 24 год після інюкуляції. Також аналізували протівірусну дію стосовно різних штамів вірусу грипу, у т. ч. А/California, А/Perth, А/Georgia, В/Texas, пташиного грипу H5 і H7, вивчали здатність енісаміуму зменшувати ефект множинного інфікування через 24 і 48 год після інюкуляції вірусу. Встановлено, що енісаміум має пряму дозозалежну протівірусну дію щодо вірусів грипу А, В, РСВ, коронавірусів, а також високопатогенних штамів вірусів грипу. Він пригнічує реплікацію, транскрипцію вірусної РНК та експресію антигенів штамів вірусу грипу. Встановлено, що максимальна протівірусна активність енісаміуму йодиду реєструється при введенні препарату протягом 4–8 год після інюкуляції вірусу. Завершуючи виступ, Девід Болц звернув увагу, що **на сьогодні Амізон представлено на фармацевтичних ринках 11 країн світу, а його ефективність вивчається в міжнародних клінічних дослідженнях у західних країнах.**



Доповідь про клінічну ефективність і профіль безпеки лікарського засобу Амізон у західних країнах представила **завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук,**

професор Ольга Анатоліївна Голубовська. При веденні хворих на грип/ГРВІ лікарі часто стикаються з відсутністю препаратів універсальної дії та доступних способів специфічної профілактики (крім грипу), субоптимальною ефективністю протигрипозної вакцинації, проблемою вірусної резистентності до деяких лікарських засобів (римантадин), обмеженням доступом до інгібіторів вірусної нейрамінідази. Тому, на думку професора О.А. Голубовської, необхідно мати ефективний і доступний протівірусний препарат, яким є Амізон. Доповідач наголосила, що клінічні дослідження Амізону проводилися переважно в країнах Західної Європи: дослідження ІА, ІС та ІД фази – в Австрії, ІВ фази – у Німеччині, ІІ фази – у Німеччині, Австрії, Канаді, ІІІ фази – у Російській Федерації. **Державний експертний центр не зафіксував жодного випадку відсутності ефективності енісаміуму йодиду протягом 2011–2019 рр.** За цей час зафіксовано лише 354 випадки побічних явищ, пов'язаних, імовірно, із застосуванням енісаміуму йодиду, тобто частота небажаних ефектів при прийомі Амізону становить 0,01%, що, відповідно до критеріїв ВООЗ, трактується як рідкісне виникнення побічних реакцій.

У своєму виступі професор О.А. Голубовська коротко охарактеризувала результати застосування Амізону. Клінічні дослідження І фази, присвячені вивченню безпеки та фармакокінетики енісаміуму, проводилися в Австрії та Німеччині за участю здорових добровольців. У цих дослідженнях вивчався рівень екскреції йодиду із сечею після прийому Амізону. Встановлено, **що з енісаміуму утворюються незначні метаболіти – його гідроксн- та глюкуроніл-похідні, кількість яких не перевищує 5% від загальної кількості активної речовини в плазмі крові здорових добровольців. При цьому 96,4% йодиду, що надійшов в організм з Амізоном, виводиться протягом перших кількох днів після прийому.** Йодид, який входить до молекули Амізону, не чинить несприятливого впливу на функцію щитоподібної залози; адже надлишкове надходження йодиду запускає ефект Вольфа-Чайкофф – блокаду поглинання йодиду щитоподібною залозою. На відміну від молекулярного йоду або

ковалентно зв'язаного з органічною сполукою йоду, йодид не є токсичним. Саме тому йодид калію ефективно використовували для попередження надходження радіоактивного йоду під час аварії на Чорнобильській АЕС. Щоправда йодид може спричиняти транзиторне підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ), який повертається до референтних значень впродовж декількох днів після завершення курсу лікування Амізоном. Клінічні дослідження ІІІ фази було проведено на базі ФДБЗ «Науково-дослідний інститут грипу ім. А.О. Смородинова» (Російська Федерація) у вигляді рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. У ньому взяли участь 100 пацієнтів віком 18–60 років з підтвердженим діагнозом грипу/ГРВІ, яких рандомізували для прийому Амізону (0,5 г 3 р/добу) або плацебо протягом 7 днів. Терапія Амізоном сприяла зменшенню кількості вірусних антигенів у назальних мазках, при цьому найбільш виражений протівірусний ефект зафіксовано при інфікуванні вірусами грипу, парагрипу, РСВ. Доведено, що прийом Амізону супроводжувався скороченням тривалості періоду лихоманки на 1,1 дня; на 3-й день терапії Амізоном поліпшення самопочуття констатували 43,3% пацієнтів основної групи і лише 15% хворих контрольної групи.

Доцільність та безпеку призначення Амізону досліджували також у дітей. У клінічному дослідженні підлітків 12–18 років (n=140) рандомізували для прийому 250 мг Амізону 3 р/добу упродовж 7 днів або проведення симптоматичної терапії без застосування протівірусного препарату. Терапія Амізоном дала змогу досягти поліпшення загального самопочуття вже на 4-й день, а також купірувати симптоми захворювання на 1–2 дні раніше, ніж у групі порівняння. Насамкінець доповідач підкреслила, що **у 2019 р. ВООЗ включила енісаміум йодид до класифікації АТС/DDD: тепер цей лікарський препарат має код АТС J05AX17 (Antivirals for Systemic Use – протівірусні препарати для системного застосування).**



Доповідь «Клініко-експериментальні дані застосування енісаміуму йодиду в лікуванні респіраторної патології в дітей» **завідувача кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,**

доктора медичних наук, професора Юрія Володимировича Марушка була представлена в одеській аудиторії, яка брала участь у телемості. Лектор наголосив, що вакцинація, на жаль, не гарантує захисту від вірусу грипу/ГРВІ через невідповідність складу вакцини актуальному різновиду вірусу, який





зумовив епідемію. Доповідач представив учасникам телемосту результати власних досліджень, під час яких дітям віком 3-6 років призначали педіатричну форму випуску Амізону. Вітчизняні педіатри довели, що в порівнянні зі жарознижувальними засобами призначення енісаміуму йодиду сприяє швидкому поліпшенню загального самопочуття, нівелюванню інтоксикації, нормалізації температури тіла. Під керівництвом професора Ю.В. Марушка проведено ще одне дослідження, в якому Амізон призначався дітям зі схильністю до алергії та з atopічним дерматитом. Доведено, що самостійна терапія Амізоном не призводила до загострень алергічних захворювань, а його комбінація з H₁-блокатором 2-го покоління (Едемом (дезлоратадином)) у пацієнтів із супутнім atopічним дерматитом сприяла купіруванню інфекційного процесу та нівелюванню клініки atopічного дерматиту. Таким чином, застосування Амізону в дітей віком 3-6 років сприяє швидкому одужанню і зменшенню симптомів грипу/ГРВІ. Препарат добре переноситься, побічні дії при його прийомі не зареєстровані. У дітей з алергічними реакціями в анамнезі доцільно додавати Амізон до схеми лікування, а для купірування загострення atopічного дерматиту під впливом ГРВІ рекомендовано використовувати комбінацію препаратів Амізон та Едем.



Краматорську аудиторію представила професор кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій Донецького національного медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук Ольга Євгенівна Чернишова, яка розповіла учасникам телеконференції

про особливості застосування противірусного препарату у дітей з точки зору доказової медицини. Згідно з діючими рекомендаціями, вакцинацію проти грипу проводять за 2-3 міс до очікуваного початку епідемії з використанням вакцини, що відповідає домінуючому штаму вірусу та зазвичай містить антигени 3 штамів. Сезонні вакцинації забезпечують тимчасовий (хоча й неповний) захист від вірусів грипу А і В, проте можлива невідповідність штамового складу вакцини актуальному різновиду вірусу. У зв'язку з цим разом з вакцинацією необхідно мати змогу застосувати ефективний противірусний препарат. **Доведено, що ранній початок противірусної терапії (протягом 48 год після появи перших симптомів) дає змогу скоротити тривалість захворювання приблизно на 1 день, знизити ризик ускладнень та ймовірність летального результату в пацієнтів із супутньою патологією.** Однак поява штамів вірусів, резистентних до озельтамівіру та занамівіру, може потребувати зміни рекомендацій щодо використання противірусних препаратів. Як альтернативний препарат, імовірно, буде застосовуватися Амізон, який довів свою ефективність у незалежних міжнародних дослідженнях: енісаміум йодид зменшував реплікацію вірусів грипу, що тестувалися, у т. ч. штамів H1N1 з мутацією N275Y нейрамінідази (вірусу грипу, резистентного до озельтамівіру). **Виражена противірусна дія енісаміуму йодиду (Амізону) дала змогу представити цей препарат на міжнародному рівні як лікарський засіб з групи J05AX17 (противірусні засоби).** У педіатричній практиці (у дітей 12-18 років) для лікування грипу/ГРВІ слід використовувати Амізон у дозі 250 мг 3 р/добу протягом 5-7 днів.



У Харкові почесну місію представити інформацію про енісаміум йодид було покладено на завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомоляца, доктора медичних наук, професора Сергія Олександровича Крамарьова. За словами доповідача, грип у дітей має дуже підступний перебіг: у будь-який момент захворювання може ускладнитися розвитком середнього отиту, синуситу, паротиту, пневмонії, міокардиту, міозиту, рабдоміолізу, енцефаліту, бактеріальної коінфекції, синдрому Рея, синдрому токсичного шоку, раптовою смертю. Протягом останніх років у світі з'явилося кілька нових противірусних препаратів, серед яких для лікування неускладненого грипу в дитячих пацієнтів призначений енісаміум йодид (Амізон).

Значний інтерес в учасників телемосту викликала доповідь «Терапія гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей», представлена в дніпропетровській аудиторії завідувачем кафедри педіатрії № 1 та медичної генетики



ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктором медичних наук, професором Олександром Євгеновичем Абагуровим. У своєму виступі лектор приділив велику увагу алгоритму функціонування неспецифічного захисту

респіраторного тракту від інфекційних захворювань і механізмам дії противірусних препаратів. Коментуючи особливості лікування вірусних інфекцій у дітей, доповідач наголосив на доцільності призначення лікарських засобів згідно з принципом, сформульованим академіком А. Вотчалом: «Менше ліків, лише найнеобхідніші». **Зважаючи на особливості дії деяких противірусних препаратів (вплив лише на певні штами, збільшення кількості резистентних вірусів), слід застосовувати в практичній діяльності нові противірусні препарати із широким спектром противірусної дії, до яких відсутня резистентність. До таких лікарських засобів професор А.Є. Абагуров відносить**

енісаміум йодид, який у педіатричній практиці відомий під торговою назвою Амізончик (в 1 мл сиропу міститься 10 мг діючої речовини). Амізончик призначають дітям віком 3-4 роки по 5 мл (50 мг), 4-5 років – по 6 мл (60 мг), 5-6 років – по 7 мл (70 мг) 3 р/добу протягом 5-7 днів. Застосування Амізончику сприяє поліпшенню загального стану, достовірному зниженню температури тіла на 2-й день лікування, зниженню вираженості інтоксикації на 3-й день терапії, нівелюванню деяких клінічних симптомів захворювання, зокрема кашлю та хрипів у легенях.

Таким чином, результати численних незалежних наукових досліджень, виконаних у Європі та США, продемонстрували високу противірусну ефективність енісаміуму, його низьку токсичність та високий профіль безпеки. Цього року ВООЗ визнала Амізон як противірусний препарат для лікування грипу, включивши його до свого Індексу АТС/DDD. Амізон є сучасним перспективним лікарським засобом для лікування грипу та деяких інших ГРВІ у дорослих і дітей.

Підготувала Лада Матвеева



Від імені київської аудиторії телемосту виступила завідувач відділу респіраторних та вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», доктор медичних наук, професор

Алла Петрівна Мироненко. Доповідач ознайомила учасників з основними результатами досліджень ефективності Амізону, проведених під керівництвом члена-кореспондента НАНУ, НАМНУ, РАМН, доктора медичних наук, професора А.Ф. Фролова. В одному з них взяли участь хворі на грип, яких рандомізували для прийому Амізону (n=208) або проведення симптоматичної терапії без призначення цього противірусного препарату (n=96). Виявили, що в порівнянні з плацебо прийом Амізону асоціювався з достовірним послабленням загальних та катаральних симптомів. В іншій роботі, виконаній також під керівництвом А.Ф. Фролова, показано, що профілактичний прийом Амізону в низці областей АР Крим, у яких у 2006 р. активно проводилися заходи щодо профілактики захворювання на грип за допомогою Амізону у групах ризику, дав змогу попередити розвиток інфекційної респіраторної патології в порівнянні з тією частиною населення півострова, яка не одержувала профілактично Амізон.

Професор А.П. Мироненко зауважила, що **для досягнення терапевтичного ефекту Амізону необхідно застосовувати оптимальне дозування: 500 мг 3 р/добу протягом 7 днів**, а також призначати препарат якомога раніше після початку захворювання. **На думку Алли Петрівни, Амізон слід включити до складу домашньої аптечки, щоб мати змогу в потрібний момент прийняти лікувальну дозу ефективного противірусного препарату.**

Амізон®

ЛІКУЄ ГРИП¹, ПРИСКОРЮЄ ОДУЖАННЯ²!



Склад: 1 таблетка містить амізонум® (енісаміуму йодиду) 125 мг (0,125 г), або 250 мг (0,25 г); 1 капсула містить амізонум® (енісаміуму йодиду) 0,5 г; 3мл сиропу містить амізонум® (енісаміуму йодиду) 10 мг. **Фармакологічна група.** Противірусні засоби для системного застосування. Код АТС J05AX10. **Показання до застосування.** Лікування і профілактика заварювання грипу та респіраторної вірусної інфекції; лікування коку, краснухи, вітряної віспи, паротитної інфекції; у складі комплексної терапії вірусних, вірусно-бактеріальних та бактеріальних захворювань та ангіни. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препаратів йоду та до компонентів препарату; наявність алергічних реакцій незалежно від природи алергену в анамнезі; тяжкі органічні ураження печінки та нирок; туберкульоз; герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брокка); кінфісний і латентний гіпертиреоз; автономна аденома щитовидної залози, фокальні та дифузні автономні опорожнення щитовидної залози; геморагічний діатез. **Побічна дія.** В окремих випадках може виникати легкий набряк слизової оболонки ротової порожнини та відчуття гіркоти у роті; алергічні реакції. **Рекомендація лікарського засобу.** З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться Інструкцію для медичного застосування.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Амізон, Амізон макс, Амізончик.

² За даними проспективного рандомізованого клінічного дослідження контролюваного дослідження на визначення ефективності і безпеки препарату Амізон, НДІ грипу Російської академії медичних наук, м. Санкт-Петербург, квітень 2009 р. - січень 2010 р.

Інформаційний матеріал для роз'яснення у спеціалізованих виданнях, призначений для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

Р.Л. МОЗ України № 114/9493/01/01 від 28.04.2017 р.

Р.П. МОЗ України № 114/32415/01/01 від 04.07.2017 р.

Р.Л. МОЗ України № 114/9493/01/02 від 28.04.2017 р.

Р.П. МОЗ України № 114/13882/01/01 від 31.08.2016 р.

ТОВ «Фармак»
м. Київ, вул. Чорном, 50
тел.: (044) 209-15-64
www.farmak.ua

