О.К. Дуда, д.м.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Лікування респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів в умовах пандемії COVID-19

О.К. Дуда

Нові епідемії та часті спалахи вірусних інфекцій – постійна загроза здоров'ю суспільства на світовому рівні. Відсутність або низька ефективність існуючої специфічної противірусної терапії вимагає пошуку нових альтернативних шляхів вирішення проблеми. Одним з перспективних напрямів є вивчення та клінічне застосування рослинних компонентів (як основних препаратів або у складі комплексної терапії). Останніми роками значну увагу з боку дослідників мають біоактивні сполуки кореня солодки (*Glycyrrhizae radix*), зокрема еноксолон (гліциретинова кислота) та гліциризин. Сьогодні відомо, що еноксолон має широкий спектр активності щодо РНК- і ДНК-вмісних вірусів. До уваги читачів пропонуємо стислий огляд противірусної активності еноксолону, зокрема стосовно вірусів грипу на коронавірусів.

Сьогодні доведено, що еноксолон, який являє собою пентациклічне тритерпеноїдне похідне типу бета-амірину, отримане в результаті гідролізу гліциризинової кислоти, має противірусні, протизапальні та протипухлинні властивості. Огляд останніх публікацій продемонстрував його потенціал у боротьбі з гострими респіраторними вірусними інфекціями.

Результати досліджень доводять, що механізм противірусної активності еноксолону пов'язаний з його впливом на зв'язування вірусу із клітиною, індукцією інтерферону, інгібуванням реплікації вірусу, загальною імунною модуляцією, стабілізацією клітинної мембрани; також повідомлялося, що еноксолон має антибактеріальну дію проти деяких видів бактерій.

Перший звіт щодо противірусних властивостей еноксолону датується 1979 роком, коли після скринінгових досліджень рослинних екстрактів автори виявили, що один з компонентів кореня солодки пригнічує ріст і чинить цитопатичний ефект щодо деяких ДНК- і РНК-вірусів *in vitro*. З того часу активність еноксолону була доведена щодо багатьох збудників вірусних захворювань.

Вірус грипу А

Wolkerstorfer і співавт. (2009) повідомили, що лікування еноксолоном зумовлює зменшення на 90% заражених вірусом грипу А клітин легень та зменшення титру вірусних частинок в інфікованих клітинах. Дослідники дійшли висновку, що противірусна активність еноксолону опосередковується через взаємодію із клітинними мембранами, що спричиняє зниження проникнення вірусу та пригнічення його патогенної реплікації всередині клітини.

Згодом Hsieh і співавт. (2012) встановили, що еноксолон перешкоджає проникненню вірусу грипу сигнальним шляхом, пов'язаним з активністю нейрамінідази.

Michaelis і співавт. (2011) показали, що гліциризин у терапевтичній концентрації перешкоджає індукованій вірусом грипу A/H5N1 експресії прозапального гена та патогенній реплікації вірусу через втручання у формування активних форм кисню і зниження активації JNK, p38 та NF-κB.

H.C. Ko та співавт. (2006) провели дослідження з використанням спиртового екстракту *Glycyrrhiza uralensis* у клітинній культурі бронхіального епітелію людини A549, інфікований вірусом грипу A/H1N1. Екстракт чинив інгібуючий ефект на синтез RANTES – потужного хемотаксичного цитокіну, який зазвичай виявляється в носових виділеннях пацієнтів з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Цей хемокін бере участь в опосередкованому епітеліальними клітинами запальному процесі.

Респіраторно-синцитіальні віруси (РСВ)

Активність еноксолону щодо РСВ досліджували на культурах клітин епітелію людини верхніх дихальних шляхів (культура HEp-2) і нижніх дихальних шляхів (культура A549). Зокрема, оцінювали його здатність інгібувати реплікацію вірусу та стимулювати синтез людського інтерферону-β. Найвираженіший вплив еноксолону на РСВ спостерігався в разі його застосування до інокуляції вірусу, що може бути зумовлено інгібуванням прикріплення вірусу до клітин епітелію (p<0,0001) та проникненням у клітини (p<0,0001). Дослідники також відмітили посилення синтезу людського інтерферону-β у разі застосування еноксолону, що може забезпечувати додаткову противірусну активність.

Коронавіруси

Поряд з іншими вірусними захворюваннями противірусну активність еноксолону досліджували також при коронавірусній інфекції. Таку необхідність обумовив спалах SARS-CoV у 2002-2003 роках. Захворювання ускладнювалося розвитком атипової пневмонії (або тяжкого гострого респіраторного синдрому) з частими летальними наслідками. Дослідники виявили, що еноксолон здатен інгібувати реплікацію вірусу в умовах *in vitro* (на Vero-клітинах). Ефект еноксолону виявився сильнішим порівняно із препаратами порівняння (рибавірин, 6-азауридин, піразофурин і мікофенолова кислота) (Cinatl J. et al., 2003).

Також було відзначено, що еноксолон може інгібувати адсорбцію та проникнення вірусу протягом раннього етапу реплікативного циклу. Найвираженіший ефект спостерігався при додаванні препарату як під час, так і після періоду адсорбції.

Оцінка різних протоколів застосування еноксолону на клітинах, інфікованих коронавірусами, а також результати скринінгових експериментів з використанням похідних еноксолону для оцінки антикоронавірусної активності підтверджують, що еноксолон перешкоджає адсорбції вірусів на клітинних рецепторах або проникненню вірусу в клітину, тобто діє на ранніх стадіях реплікативного циклу вірусу (Hoever G. et al., 2005).

Результати клінічних досліджень вказують на те, що застосування гліциризину в пацієнтів із респіраторним дистрес-синдромом знижує накопичення тромбоцитів у легенях (Yu et al., 2005), а також зменшує рівень прозапальних цитокінів у початковій фазі респіраторного дістрес-синдрому (Lee et al., 2019). В одному з досліджень науковці підкреслюють здатність гліциризину зв'язуватися з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2, за участі якого відбувається проникнення SARS-CoV-2 у клітину. Таким чином, застосування гліциризину при COVID-19 дозволяє стримувати зараження нових клітин (Luo et al., 2020). Нещодавно були представлені цікаві клінічні дані про пацієнта з тяжкою формою COVID-19, який одужав після лікування діамонію гліциризинатом (Ding et al., 2020). На сьогодні три групи дослідників пропонують використовувати гліциризин, окремо або в комбінації з іншими ліками, для лікування коронавірусних інфекцій (Chen et al., 2020; Luo, Liu, & Li, 2020; Zhao et al., 2020).

Віруси гепатиту B і C

Пізніше Van Rossum і співавт. довели, що еноксолон здатен зумовлювати зниження рівня активності амінотрансфераз у плазмі в пацієнтів з вірусним гепатитом. Багато клінічних звітів також підтверджують його властивість значно полегшувати симптоми гепатиту та покращувати структуру ураженої тканини печінки (Pompei R. et al., 1983).

Герпесвіруси

З 1980-х років була виявлена активність еноксолону щодо герпесвірусів. Дослідники продемонстрували, що цей ефект пов'язаний із пригніченням varicella-zoster virus (VZV; вірусу вітряної віспи) на ранній стадії циклу реплікації, тобто проникнення та розкриття частинок вірусу. Еноксолон також проявляв синергетичний ефект у комбінації з іншими антигерпесними препаратами (як-от ацикловір) і людським β-інтерфероном (Baba, Shigeta, 1987).

Вірус імунодефіциту людини

Препарати еноксолону продемонстрували позитивний ефект у пацієнтів з ВІЛ. У 1987 році Y. Gotoh і співавт. провели довгострокове дослідження з використанням препарату гліциризину (5 мг/кг) шляхом внутрішньовенного введення пацієнтам з високим співвідношенням CD4/CD8. У результаті відзначили збільшення кількості лімфоцитів CD4 та зменшення співвідношення CD4/CD8 як у безсимптомних пацієнтів, так і у хворих зі СНІДом. Істотне клінічне покращення було досягнуто майже в половині пролікованих пацієнтів.

! На українському фармацевтичному ринку еноксолон представлений комплексним препаратом Ангіноваг, що випускається у вигляді спрею для ротової порожнини. Цей лікарський засіб поєднує у своєму складі речовини противірусної, антибактеріальної, антисептичної, протизапальної та аналгетичної дії, що мають взаємодоповнювальний синергічний вплив.

Окрім еноксолону, Ангіноваг містить:
- тиротрицин – місцевий антибіотик, активний щодо багатьох грампозитивних бактерій;
- деквалінію хлорид, що має антисептичні та дезінфікувальні властивості;
- гідрокортизону ацетат – потужний протизапальний засіб;
- лідокаїну гідрохлорид – місцевий болезаспокійливий засіб.

Зазначені фармакологічні властивості забезпечують комплексну патогенетичну терапію запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і слизової оболонки ротової порожнини. В показаннях до призначення Ангіновагу тонзиліт, фарингіт, ларингіт, афтозний та виразковий стоматит, глосит.

Оскільки еноксолон є найефективнішим на ранніх стадіях розмноження вірусу, Ангіноваг доцільно застосовувати якомога раніше, тобто з появою перших симптомів ГРВІ. Наявність у складі препарату місцевого антисептика й антибіотика знижує ризик приєднання локальної бактеріальної інфекції.

У нашій практиці Ангіноваг показав себе як унікальний за складом препарат із потужними противірусними властивостями для лікування фарингітів і тонзилітів як проявив ГРВІ та бактеріальної інфекції, що особливо актуальні на теперешній час.