

УДК 616.921.5-085.281

В. П. МАЛИЙ

/Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна/

## Етіотропне лікування хворих на грип типу А. Патогенетична та симптоматична терапія

### Резюме

Грип традиційно залишається важливою проблемою сучасної медицини. Небезпека його визнається в першу чергу тяжкістю перебігу, ускладненнями, а в ряді випадків загостренням хронічних соматичних захворювань. Це вимагає використання для лікування противірусних препаратів з прямою противірусною дією. Перелік їх досить обмежений: використовуються дві основні групи ЛЗ, що мають пряму противірусну дію: блокатори М2-каналів (ремавір / римантадин) та інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір).

**Метою** дослідження було вивчення ефективності ремавіру / римантадину у хворих із середньотяжким перебігом грипу та його наслідками.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 28 хворих на грип А з необтяженим анамнезом, які отримували ремавір / римантадин за схемою, 18 хворим на грип А (контрольна група) призначали патогенетичну і симптоматичну терапію (без етіотропної терапії).

**Результати.** Підтверджено позитивний вплив ремавіру на перебіг грипу. Включення його в схему лікування хворих із середньотяжким перебігом привело до статистично значимого зниження тривалості ознак інтоксикації і катаральних явищ, зниження частоти розвитку ускладнень. Переносимість препарату хороша, побічні явища зареєстровані не були.

**Висновок.** Противірусна терапія грипу препаратом ремавір і понині залишається ефективною: у хворих із середньотяжким перебігом вона приводила до скорочення інтоксикаційного синдрому і зменшення катаральних явищ, а також зниження частоти розвитку ускладнень і швидшого одужання. При необхідності хворим показана адекватна патогенетична і симптоматична терапія.

**Ключові слова:** грип, етіотропна терапія, ремавір / римантадин, регідрон

У практиці лікарів первинної ланки охорони здоров'я, насамперед дільничних терапевтів, педіатрів, а також лікарів загальної практики – сімейної медицини, значно поширені гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), на частку яких припадає понад 90 % від усіх інфекційних захворювань [6]. На грип та інші ГРВІ в Україні хворіє від 10 до 25 % населення. Грип посідає друге місце в структурі інфекційних захворювань, поступаючись лише сумарній кількості гострих вірусних інфекцій дихальних шляхів (ДШ). ГРВІ також є однією з найчастіших хвороб і в структурі звернень до лікарів первинної ланки у всьому світі [23]. Висока частота ГРВІ пояснюється різноманітністю етіологічних факторів, легкістю передачі (повітряно-крапельний шлях), високою контагіозністю й мінливістю збудників тощо. Серед понад 200 зареєстрованих збудників, що мають виражену тропність до епітелію слизової оболонки ДШ, провідна роль належить вірусам [15, 17, 22]. Найтяжчий перебіг, частіші ускладнення і летальні наслідки викликає грипозна інфекція [6, 14]. Зокрема, тяжкі форми грипу є реальною загрозою розвитку таких небезпечних ускладнень як гострий респіраторний дистрес-синдром, інфекційно-токсичний шок (особливо при нашаруванні стафілококової інфекції) тощо. Також практично всі епідемії грипу можуть супроводжуватися розвитком ускладнень у вигляді пневмонії, синуситу, отиту, гострої серцево-судинної патології тощо [18], що призводить до підвищення частоти летальних наслідків, особливо в групах ризику, в тому числі й у вагітних [2]. Крім того, серед існуючих типів грипу (А, В, С) тип А є найбільш

вірулентним і контагіозним. Це пов'язано з тим, що поверхневі антигени гемаглютинін (НА) та нейрамінідаза (НА) обумовлюють найбільшу інтенсивність інтоксикації та імунодепресивну дію. Клініцистам добре відомо, що грип загострює перебіг хронічних захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, ендокринної та центральної нервової систем, а також інших внутрішніх органів [10]. У свою чергу, соматичні захворювання обтяжують перебіг грипу: нерідко призводять до посилення його тяжкості, тривалості перебігу, розвитку ускладнень та можливих несприятливих наслідків [6, 11].

Проблемою респіраторних захворювань є також мікстинфекція, яка може бути обумовлена двома і більше респіраторними вірусами, що виявляються у хворих у 33–52,2 % випадків [4, 7, 15, 19]. Респіраторна поліінфекція, порівняно з моноінфекцією, характеризується переважно тяжким перебігом, тривалою гарячкою, вираженим інтоксикаційним та катаральним синдромами [9].

Наведені дані свідчать про те, що при грипозній інфекції необхідне застосування противірусних препаратів для лікування, а також для профілактики грипу. За минулі роки накопичився значний досвід використання противірусних препаратів, розробляються нові лікарські засоби (ЛЗ) для лікування й профілактики грипу, хоча їх кількість вкрай обмежена. ВООЗ для лікування грипу рекомендує призначення препаратів, які мають безпосередню (пряму) противірусну дію, спрямовану на репродукцію збудника. При цьому слід зазначити, що етіотропне лікування із застосуванням ЛЗ прямої

протівірсної дії доступне лише стосовно вірусів грипу (так звана специфічна протівірсна терапія), при інших ГРВІ терапія обмежується препаратами патогенетичної та симптоматичної дії.

Протівірсне лікування показане хворим із середньотяжким та тяжким перебігом, а також при наявності супутніх захворювань, загострення яких може становити загрозу для життя людини. Вчасно розпочата етіотропна терапія є запорукою успішного лікування грипу. Доведено, що лікування протівірсними препаратами доцільно розпочинати в перші 24–48 годин від початку захворювання, навіть без специфічного лабораторного її підтвердження (особливо в період епідемії, коли діагноз грипу в більшості випадків встановлюється на підставі клінічної картини). Зазначена терапія грипу, розпочата невчасно, суттєво знижує ефективність етіотропних препаратів. Проблема своєчасного звернення за медичною допомогою і раннього лікування респіраторних інфекцій взагалі належить до найгостріших проблем охорони здоров'я. Адаже клініцистам добре відомо, що основна маса хворих звертається за медичною допомогою тільки на 2–3 добу, а нерідко й пізніше, коли вже стає очевидним, що лікування тільки жарознижувальними препаратами неефективне, а очікування ефекту від призначення протівірсної терапії стає практично марним.

Таким чином, своєчасне призначення засобів етіотропної та патогенетичної терапії дозволяє впливати на перебіг грипозної інфекції – призупинити або зменшити вираження лихоманки, скоротити період інтоксикації та локальних проявів.

*Етіотропними протигрипозними ЛЗ, якими користуються у всьому світі, є:*

- блокатори  $M_2$ -каналів вірусу грипу А (ремавір, діючою речовиною якого є римантадин);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусів грипу А і В (озельтамівір, занамівір), а також новий інгібітор нейрамінідази для лікування тяжких форм грипу – перамівір (Rapivab), який в Україні не зареєстрований.

До найбільше вивчених хіміопрепаратів з протівірсним механізмом дії належить римантадину гідрохлорид, торгова назва Ремавір, виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія. Досвід масового застосування ремавіру (римантадину) протягом багатьох років підтвердив його ефективність. Наші відносно нещодавно проведені спостереження також показали [14], що включення ремавіру до складу комплексного лікування хворих на грип з більш тяжким перебігом приводило до статистично значущого скорочення періоду інтоксикації, гарячки, ураження ДШ, зниження частоти розвитку ускладнень. І в останні роки ремавір продовжує застосовуватися з метою терапії грипу А, адже препарат зарекомендував себе як високоефективний засіб у боротьбі з цією інфекцією [3, 13, 20, 30, 33]. Вважають, що римантадин є препаратом вибору в осіб з високим ризиком розвитку ускладнень [1].

Римантадин (-метил-1-адамantanметиламін) є препаратом цілеспрямованої дії на вірусспецифічну мішень, що локалізована в трансмембранній ділянці мінорного поверхневого білка  $M_2$  вірусу грипу А, який формує у вигляді гомотетрамерів іонні канали, що пропускають потік  $H^+$  всередину віріонів. При цьому відбувається градієнтне зниження рН з 7,0 до 5,0–6,0, при якому структури віріона дезагрегуються і комплекси рибонуклеопротеїну звільня-

ються від зовнішніх оболонок, що необхідно для подальшої реалізації вірусної програми в ядрі і цитоплазмі зараженої клітини. Молекула римантадину, відповідна за розмірами діаметру іонного каналу, блокує транспорт протонів, що приводить до стабілізації рН в межах фізіологічних значень. Унаслідок пригнічення активності іонного каналу вірусу грипу зупиняється потік протонів через мембрану віріонів і ендосом. У результаті порушується процес дисоціації білка  $M_1$  (основного матриксного протеїну) і не відбувається вивільнення нуклеокапсиду і, отже, його транскрипційної активації.

Римантадин, будучи мембрано- і лізосомотропним агентом, накопичується в мембранах і перешкоджає конформаційним змінам  $HA_2$ , необхідним для протеолітичної активації функції «злиття»  $HA_2$  з клітинними мембранами [4, 5, 12]. Більше того, істотним є вплив рН на дисоціацію ліпопротеїнової мембрани віріонів і, отже, звільнення нуклеопротеїду.

Важливо також додати, що адамантанове ядро римантадину міцно з'єднується з так званим адамантанзв'язувальним сайтом білка  $M_2$ . Цей зв'язок незворотний, тому римантадин можна віднести до руйнівних для білка  $M_2$  інгібіторів. Саме цим і пояснюється висока специфічність римантадину відносно вірусів грипу А і його висока ефективність при лікуванні грипозної інфекції [5].

**Мета дослідження** – вивчення ефективності використання препарату Ремавір (римантадину гідрохлориду виробництва «Олайнфарм», Латвія) у хворих на грип А з середньотяжким перебігом при своєчасному пероральному застосуванні як протівірсного, так і імуномодульовального засобу, оцінка його переносимості.

## Матеріали та методи дослідження

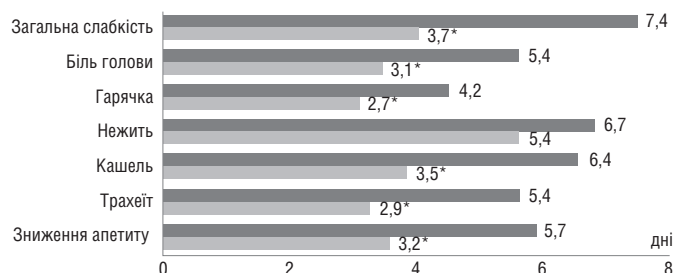
У дослідження були включені хворі на неускладнений грип середнього ступеня тяжкості з тривалістю захворювання не більше 2 днів, які мали на момент звернення до лікувального закладу підвищення температури тіла більше  $38^\circ C$ , виражені симптоми загальної інтоксикації, катаральний синдром (фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт). Вік пацієнтів, які дали згоду на участь у клінічному дослідженні, становив від 18 до 56 років. При обстеженні хворих на ГРВІ було виявлено 46 випадків грипу типу А. Із зазначеної кількості пацієнтів 28 (I група) отримували ремавір (16 осіб перебували на стаціонарному лікуванні в клініці кафедри інфекційних хвороб ХМАПО на базі Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні), 12 (які звернулися до поліклініки за місцем проживання) лікувалися амбулаторно, 18 пацієнтів з грипом А (II група, контрольна) отримували патогенетичну та симптоматичну терапію. Групи були зіставними за характеристиками, що впливали на перебіг грипу (вік, тяжкість). Ремавір призначали в 1 день по 100 мг (2 таблетки) 3 рази/добу, 2–3 день – по 100 мг 2 рази/добу, 4–5 день – 100 мг 1 раз/добу перорально. Критеріями виключення із дослідження були період вагітності та лактації, хронічні захворювання легень, серця, печінки й нирок, відмова пацієнта брати участь у зазначеному дослідженні, наркотична та/або алкогольна залежність, прийом інших протівірсних та імуномодульовальних препаратів. Усі пацієнти дотримувалися режиму, дієти, при потребі їм призначали жарознижувальні, протикашльові/відхаркувальні

засоби, деконгестанти. Основні клінічні симптоми реєструвалися до початку лікування і впродовж усього періоду перебування хворого в стаціонарі або при лікуванні амбулаторно (вся інформація про стан хворих і отриманих результатах терапії заносилася в індивідуальні реєстраційні картки). У динаміці хворим виконували лабораторні та інструментальні дослідження: клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ); загальний клінічний аналіз сечі; біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, глобулін, рівень білірубину, АЛАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, глюкоза, сечовина, креатинін). Діагноз грипу підтверджувався імунохроматографічними дослідженнями (експрес-метод за рахунок «швидких тестів»); ПЛР (полімеразною ланцюговою реакцією); серологічними дослідженнями сироваток крові в РІГА та РСК. В РІГА визначали титри антитіл до антигенів вірусів грипу, парагрипу, в РСК – титри антитіл до антигенів аденовірусної інфекції. При необхідності проводилися бактеріологічні дослідження мокротиння (діагностика ускладнень ГРВІ) – при його наявності; бактеріологічне дослідження мазків з мигдаликів (у випадках проявів гнійного тонзиліту, бактеріальної фази фарингіту); інструментальне обстеження (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки); консультації лікарів-спеціалістів за показаннями. Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на підставі частоти й тривалості основних синдромів/симптомів захворювання, частоти розвитку ускладнень (синусит, пневмонія тощо), оцінки динаміки лабораторних показників. При цьому враховували терміни нормалізації температури тіла, зникнення симптомів загальної інтоксикації, зворотного розвитку ознак ураження респіраторного тракту, виникнення ускладнень у процесі лікування, суб'єктивну оцінку хворими переносимості схеми лікування. Переносимість препарату і можливі побічні ефекти оцінювали за суб'єктивними скаргами пацієнтів, шкірними та іншими проявами побічних ефектів препарату або фактом переривання терапії внаслідок індивідуальної непереносимості препарату або відмови пацієнта від подальшого його застосування.

## Результати та їх обговорення

За результатами експрес-методу діагностики (імунохроматографії), ПЛР і серологічних ретроспективних методів визначена етіологічна структура ГРВІ в групах обстежених хворих. У 80 % з них був діагностований збудник грипу типу А, у 17,1 % – парагрипу, у 2,9 % – РС-інфекція. Дані, наведені на рисунку 1, свідчать про те, що середня тривалість основних симптомів захворювання – загальна слабкість, погіршення апетиту, головний біль, а також тривалість гарячки, ураження респіраторного тракту за часом виявилися достовірно коротшими в групі хворих, які отримували ремавір, що свідчить про його достатньо високу противірусну дію. Частота випадків ускладненого перебігу грипу була достовірно меншою серед хворих, які лікувалися ремавіром (табл. 1). Це, ймовірно, пов'язано з наявністю у нього, крім противірусної, ще й імуномодулювальної дії. Представлені в таблиці 2 результати гемограми можуть опосередковано свідчити про наявність у схемі лікування першої групи системних імуномодулювальних ефектів, які виражаються у достовірно менш вираженому підвищенні середньої кількості лімфоцитів у периферійній крові. Крім того, ці

дані можуть вказувати на противірусну (зменшення лімфопроліферації) дію ремавіру, що корелює зі статистично значущим зниженням тривалості продуктивного кашлю й частоти виникнення бактеріальних ускладнень. З даних, наведених в таблиці 3, випливає, що всі зміни та відмінності біохімічних показників у порівнюваних групах обстеження, а також у різні періоди спостереження (до і після лікування) знаходяться в межах референтних значень.



**Рис. 1.** Середня тривалість завершення симптомів ураження у хворих на грип А в групах

Примітка. \* – показники в групах статистично достовірні,  $p < 0,05$ .

## Патогенетична та симптоматична терапія

### Жарознижувальна терапія

При розгляді патогенезу ГРВІ важливо враховувати, що імунна відповідь організму на проникнення вірусу робить у формування симптоматики навіть більший внесок, ніж саме цитопатична дія інфекційного чинника. Наявні докази того, що симптоми ГРВІ є результатом взаємодії прозапальних медіаторів, таких як кініни і простагландини. Тому застосування антипіретиків або нестероїдних протизапальних засобів виправдане з патогенетичного погляду. У зв'язку із системністю ураження при грипі (лихоманка, ломота у м'язах і суглобах, нездужання, головний біль, порушення сну тощо) призначають парацетамол або ібупрофен (WHO, 2013). Застосування ібупрофену дає змогу не тільки досягти контролю над температурною реакцією, а й, редукуючи роль прозапальних цитокінів, зменшити вираження інших симптомів грипу або ліквідувати їх. Такий підхід дозволяє уникнути поліпрагмації та знизити ризик розвитку побічних ефектів. Важливо зазначити, що пацієнти традиційно проводять самодіагностику та самолікування грипу та інших ГРВІ. При цьому нерідко самолікування може завдати не меншої шкоди, ніж його відсутність: спроби самостійно добирати ЛЗ для полегшення кожного із симптомів окремо неминуче призводять до тієї ж самої полі-

**Таблиця 1.** Частота розвитку ускладнень у хворих на грип А в групах спостереження

Ускладнення	I група (n=28)	II група (n=18)
Отит	–	–
Гайморит	1 (3,57 %)	1 (5,0 %)
Бронхіт	1 (3,57 %)	2 (11,1 %)
Пневмонія	–	1 (5,6 %)
Есього випадків ускладнень	2 (7,1 %)	4 (22,2 %)

прагматизації. Це небезпечно не тільки з огляду на ризик появи небезпечних реакцій і можливість передозування препарату, що входить до складу декількох комбінованих ЛЗ, а й через недостатню вивченість аспектів їхньої медикаментозної взаємодії. При цьому необхідно пам'ятати, що гарячка є природною реакцією організму, яка впливає на активність нейтрофілів, проліферацію Т-лімфоцитів та інші ланки фізіологічної імунної відповіді. Але рівень гарячки не завжди корелює з тяжкістю захворювання. Дослідження підтверджують позитивний ефект помірної підвищення температури тіла для певних компонентів імунної відповіді. Лихоманка сприяє швидшому одужанню в разі вірусної інфекції, хоча як така може спричинити дискомфорт.

**Таблиця 2.** Показники гемограми у хворих на грип, що лікувалися ремавіром

Показники	Період захворювання	I група (n=28)	II група (n=18)
Еритроцити, $10^{12}/л$	I	4,9±0,05	4,9±0,03
	II	5,1±0,11	4,9±0,10
	III	4,9±0,06	4,9±0,04
Гемоглобін, г/л	I	149,8±1,41	149,8±1,40
	II	154,6±2,89	153,1±2,57
	III	146,0±3,12	148,0±2,89
Лейкоцити, $10^9/л$	I	7,4±0,36	7,2±0,46
	II	8,8±3,46	9,9±3,69
	III	7,8±3,04	8,8±2,41
Базофіли, %	I	1,0±0,00	1,0±0,00
	II	0,0±0,00	0,0±0,00
	III	1,0±0,00	1,0±0,00
Еозинофіли, %	I	1,7±0,11	1,6±0,23
	II	2,9±0,24*	2,9±0,44*
	III	2,4±0,25	2,8±0,37*
Паличкоядерні, %	I	2,6±0,33	2,7±0,23
	II	1,5±0,26*	1,6±0,24*
	III	1,4±0,21*	1,6±0,18*
Сегментоядерні, %	I	61,2±1,48	60,8±1,26
	II	52,5±1,49*	52,4±1,35*
	III	51,9±1,67*	52,1±1,28*
Лімфоцити, %	I	27,9±1,48	27,5±1,41
	II	37,9±1,35*	37,9±1,35*
	III	30,9±1,57	38,8±1,48*
Моноцити, %	I	7,7±0,44	7,9±0,33
	II	6,5±0,48*	6,4±0,28*
	III	6,5±0,33*	6,5±0,31
ШОЕ, мм/год	I	7,4±0,88	7,6±0,94
	II	7,6±1,12	7,8±1,17
	III	5,7±0,69	5,8±0,89

Примітка. \* – відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками гострого (I) періоду.

Застосування парацетамолу рекомендоване, у разі необхідності, кожні 4–6 год, це вважається безпечним та ефективним способом. Зазвичай початок антипіретичного ефекту відмічають через 30–60 хвилин після його прийому у більшості пацієнтів. Препарат інгібує циклооксигеназу (ЦОГ) здебільшого в ЦНС, впливає на центри болю та терморегуляції. Для дорослих і підлітків віком старше 12 років разова доза становить 500 мг, максимальна разова доза – 1 г (перорально або ректально). Парацетамол застосовують внутрішньо, таблетку розчиняють в склянки води безпосередньо перед прийомом. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 20–30 хвилин після прийому. Фармакологічний центр МОЗ України дозволив призначати дорослим парацетамол до 4 г/добу. Однак переважно адекватний гіпотермічний ефект у дорослих забезпечує доза 1–1,5 г/добу [21] (інтервал між прийомом препарату має становити не менше 4 год). Препарат не інгібує ЦОГ на периферії, тому не має протизапальної активності.

Частіше стали застосовувати ібупрофен, оскільки він забезпечує більш тривалий жарознижувальний ефект. Водночас він чинить анальгезуючу дію. Протизапальний ефект ібупрофену обумовлений інгібуванням синтезу простагландинів, антипіретичний – впливом на гіпоталамус. Порівняно з парацетамолом, ефективність препарату така сама або навіть більша, однак він потенційно може спричинити розвиток гастриту, нефротоксичності (на фоні

**Таблиця 3.** Біохімічні показники крові у хворих на грип, що лікувалися ремавіром

Показник	Період хвороби	I група (n=28)	II група (n=18)
Загальний білок, г/л	I	72,7±3,63	77,7±4,61
	II	73,9±2,66	74,4±2,69
Альбумін, г/л	I	44,8±0,76	44,7±0,74
	II	44,7±0,61	44,4±0,65
Глобулін, г/л	I	26,0±0,96	33,2±0,91
	II	28,0±0,80	30,3±0,94
Загальний білірубін, мкмоль/л	I	17,5±2,27	20,3±2,49
	II	17,1±2,00	13,6±1,85*
АлАТ, ммоль/(ч.л)	I	26,3±2,57	22,3±2,94
	II	26,3±4,39	35,3±7,07
АсАТ, ммоль/(ч.л)	I	27,9±5,19	24,9±3,04
	II	24,2±1,97	30,9±3,38
ЛФ, од/л	I	87,1±10,00	100,5±13,02
	II	83,7±4,59	100,7±21,79
Глюкоза, ммоль/л	I	5,3±0,34	4,9±0,30
	II	4,9±0,14	5,0±0,12
Холестерин, ммоль/л	I	3,8±0,46	3,4±0,23
	II	3,4±0,39	3,6±0,16
Сечовина, ммоль/л	I	4,9±0,59	4,5±0,27
	II	4,5±0,56	3,9±0,28
Креатинін, мкмоль/л	I	89,6±4,98	113,9±9,38

Примітка. \* – відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками гострого (I) періоду.

дегідратації). Добова доза для дорослих становить 1200–1800 мг, кратність прийому 3–4 рази на добу.

Інколи на практиці виникає необхідність альтернативного або комбінованого застосування ібупрофену з парацетамолом. Комбінація їх, порівняно з монотерапією, переваг не має, але комбінована терапія не менш ніж через 4 години після прийому забезпечила більше зниження температури тіла. Втім, питання безпеки залишаються відкритими.

Призначати німесулід для лікування ГРВІ не рекомендовано, а в педіатричній практиці взагалі заборонено.

#### *Детоксикаційна терапія*

Серед напрямків патогенетичного лікування важливе місце посідає детоксикація організму. Якщо при нетяжких формах грипу її можна досягти шляхом підвищеного перорального вживання рідини, то за наявності вираженого інфекційного токсикозу для посилення дезінтоксикації рекомендоване парентеральне введення кристалоїдних розчинів з урахуванням електролітичного балансу – розчин Рінгера, Рінгера з лактатом (лактасол) тощо. Доцільне застосування 1,5 % розчину реамберину, що є ізотонічним електролітним розчином з антигіпоксантаю активністю, комплексних розчинів (реосорбілакт), а також колоїдів (стабізол, декстрини) внутрішньовенно крапельно. Методом рандомізації виявлений достовірний вплив реамберину на скорочення терміну симптомів інтоксикації, швидше зниження рівня оксиду азоту.

#### *Деконгестанти*

За тривалістю судинозвужувальної дії ефективнішим є оксиметазолін (Називін) (до 12 год), дещо менш тривалий ефект у ксилометазоліну (Галазолін) (8–10 год). Оксиметазолін є одним з найбільш безпечніших серед усіх місцевих деконгестантів. Але слід зазначити, що при тривалому та безконтрольному застосуванні таких засобів можливий розвиток атрофії слизової оболонки носа.

Прояви фарингіту зменшуються при полосканні горла 2 % розчином натрію гідрокарбонату, настоями ромашки, шавлії, чебрецю, розчином фурациліну (1:5000).

#### *Терапія сухого та вологого кашлю*

Зазвичай кашель при ГРВІ є гострим, у переважній більшості випадків минає самостійно і не вимагає призначення ЛЗ. Проте цей симптом може значно погіршити стан пацієнтів, особливо дітей.

У перші дні ГРВІ кашель зазвичай сухий, непродуктивний, нерідко виснажливий. У такому разі призначають протикашльові засоби – леводропропізин (Рапітус), цетиламінітропропоксибензол (Фалімінт) тощо.

Продуктивний кашель з відходженням мокротиння приєднується зазвичай пізніше, при залученні до процесу нижніх дихальних шляхів. При цьому захисна функція слизової оболонки НДШ направлена на евакуацію секрету, що накопичується. Причому більш агресивними щодо епітелію ДШ є грип та парагрип. Застосовують комбінований препарат рослинного походження – екстракти подорожника звичайного та тим'яну (чебрецю) (Евкабал), дія яких взаємно потенціюється. Перший зменшує подразнення слизової трахеї бронхів (заспокійливий ефект); другий, завдяки ферментуванню в'язкого секрету, чинить відхаркувальну / секретолітичну дію, спазмолітичний ефект забезпечує помірну бронходилатацію. Призначають дорослим по 1–2 десерт-

ні ложки сиропу (10–20 мл) 3 рази/добу. Використовуються також синтетичні муколітики.

#### *Зневоднення та пероральна регідратація*

Оскільки ГРВІ супроводжуються підвищеною температурою тіла, нерідко блюванням або навіть діареєю, у хворих може розвинутися зневоднення, насамперед у дітей, людей похилого віку, вагітних, спортсменів, яке можна назвати одним із найпоширеніших ускладнень. Адаже підвищена температура тіла при ГРВІ та грипі стимулює інтенсивне потовиділення, при якому організм втрачає рідину, в результаті в плазмі крові підвищується концентрація електролітів. При наявності болю в горлі дитина може відмовлятися від пиття. Вірогідність зневоднення зростає при підвищенні температури повітря в приміщенні, в якому перебуває хворий. Як правило, при втраті організмом лише 1 % рідини людина відчуває спрагу, при втраті 2 % – знижується опірність зовнішнім факторам, а при 5 % може порушуватися серцевий ритм, особливо у людей похилого віку, виникати апатія, нудота і блювання, м'язові спазми.

У дитини виділяють три ступені зневоднення: I і II припускають, коли втрата маси тіла досягає 9 %. Профілактика і терапія такого стану дитячого організму включає пероральну регідратацію рідиною або електролітними розчинами. При зневодненні III ступеня маса тіла знижується на 15 %, що може призвести до небажаних змін у роботі всього організму. У дорослих розрізняють чотири ступені зневоднення: I – втрата маси тіла до 3 %, II – від 3 до 5 %, III – 7–9 % та IV – від 10 % і вище. Зазвичай при ГРВІ можливе зневоднення I–II ступенів.

Залежно від того, який перебіг має грип або інші ГРВІ, і від того, як проводиться лікування хворих, інтенсивність зневоднення і методи боротьби з ним можуть бути різними.

В Україні вже багато років для пероральної регідратації використовують комбінований препарат електролітів з вуглеводами Регідрон (Оріонфарма, Фінляндія) з метою відновлення водного балансу та зменшення зневоднення (початкового і помірного), а також з метою його профілактики. Ретельно підібраний склад містить необхідні солі й глюкозу, які відновлюють кислотно-лужний баланс. Потрапляючи в кров, електроліти, що несуть з собою молекули води, призводять до швидкого насичення рідиною кожної клітини. Глюкоза, що входить до складу препарату, є антиоксидантним засобом, насичує енергією, покращує обмін речовин, забезпечуючи метаболічні процеси.

Регідрон Оптім – поліпшена форма Регідрону, призначена для відновлення водного балансу у дітей і дорослих. Цей препарат в 1 л розчину містить: натрію хлориду – 2,6 г, натрію цитрату – 2,9 г, калію хлориду – 1,5 г, глюкози безводної – 13,5 г; осмолярність розчину – 245 мОсм/л.

Склад цих розчинів повністю відповідає вимогам, висунутим ВООЗ/ЮНІСЕФ: глюкоза забезпечує ослаблений організм енергією і сприяє абсорбції електролітів, що входять до складу розчину, цитрат сприяє запобіганню метаболічному ацидозу. Регідрон Оптім має приємний лимонний смак, що особливо важливо в дитячій практиці. Розчин випускається в пакетиках.

Зазначені препарати перед вживанням слід розчинити у воді: для приготування розчину Регідрону вмісту пакета розчиняють в 1 л води, а для приготування розчину Регідрон Оптім – 0,5 л води.

В останні роки засоби регідратаційної терапії поповнилися розчином Регідрон Біо, який у своєму складі містить пребіотик (кукурудзяний мальтодекстрин) і додатково пробіотик – лактобактерії (культуру *Lactobacillus rhamnosus GG – LGG*). Цей препарат чинить подвійну дію: по-перше, він призначений для пероральної регідратації організму, по-друге – відновлює баланс мікрофлори, порушення якої можливе при тяжких формах інфекції, у випадку необхідності призначення антибіотиків. Використання пребіотиків достовірно знижує ризик виникнення антибіотикоасоційованої діареї в дитячій практиці.

Таким чином Регідрон, Регідрон Оптім та Регідрон Біо при I-II ступенях зневоднення, що пов'язане з високою і тривалою лихоманкою, блюванням і можливими розладами кишечника, швидко й ефективно відновлюють водний баланс, зменшують симптоми інтоксикації, контролюють ацидоз, запобігають/ліквідують ацетонемічний синдром.

## Висновки

1. Етіологія ГРВІ у порівнюваних групах на вершині епідемії була обумовлена переважно вірусом грипу типу А.

2. Своєчасне включення до схеми лікування препарату Ремавір у хворих на грип типу А з перебігом середньої тяжкості привело до статистично значимого зниження підвищеної температури тіла, періоду інтоксикації, ураження ДШ, частоти розвитку ускладнень.

3. Раннє застосування Ремавіру у складі комплексного лікування є ефективною формою стаціонарної та амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим на грип типу А в період епідемії є ефективною формою стаціонарної та амбулаторно-поліклінічної допомоги.

4. Зниження частоти ускладнень синхронізується з даними літератури про значне (в 3–7 разів) зменшення частоти розвитку гострих пневмоній у таких хворих, які своєчасно отримували лікування зазначеним препаратом.

5. Застосування Ремавіру у складі комплексної терапії хворих на грип типу А характеризується хорошою переносимістю і відсутністю побічних явищ.

6. Зареєстрована регіональна резистентність вірусів до інгібіторів  $M_2$ -каналів в Україні в останні роки практично не вивчалась, але можна припустити, що така резистентність не досягне значного рівня у зв'язку з нечастим їх призначенням, зокрема Ремавіру. Їх нішу займали озельтамівір, а також інші препарати, які не є етіотропними, не мають прямої противірусної дії і призначаються не з позиції доказової медицини.

7. При більш тяжких формах грипу та інших ГРВІ, залежно від показань, хворим призначають адекватну патогенетичну терапію: детоксикаційну, дегідратаційну, симптоматичне лікування сухого та вологого кашлю та інші її напрямки.

8. При I-II ступені зневоднення, що пов'язане з високою і тривалою лихоманкою, блювотою і можливими розладами кишечника, показані засоби регідратаційної терапії Регідрон, Регідрон Оптім та Регідрон Біо, що швидко і ефективно відновлюють водний баланс, зменшують симптоми інтоксикації, контролюють ацидоз, запобігають/ліквідують ацетонемічний синдром.

9. При тяжких формах інфекції, коли необхідно і призначення антибіотиків, їх необхідно поєднувати з прийомом Регідрон Біо,

що має подвійну дію: не лише для оральної регідратації, а і відновлює баланс мікрофлори, порушення якої можливе.

## Список використаної літератури

1. Белоусова Ю. Б. Клини. Фармакология : национальное руководство / Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кунес, В. К. Лепахина ; под. общ. ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1047 с.
2. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции / Н. Варич, А. К. Гительшан, А. А. Шилов [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2009. – № 1. – С. 7–11.
3. Господарський І. Я. Проблема своєчасного призначення противірусної терапії у хворих на грип за умови супутнього хронічного обструктивного захворювання легень / І. Я. Господарський, Н. І. Рега, Х. О. Господарська // Семейная медицина. – 2016. – № 1 (63). – С. 30–33.
4. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Биолетень проблемной комиссии / под ред. В. И. Покровского, Д. К. Львова, О. И. Киселева, Ф. И. Ершова. – СПб. : Роза мира, 2008. – 109 с.
5. Химиопрепараты для лечения гриппа – современное состояние / Э. Г. Деева, Т. И. Мельникова, Т. В. Сологуб, О. И. Киселев // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2013. – № 5. – С. 26–32.
6. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства гриппа / М. Ю. Еропкин, Л. С. Карпова, Н. И. Коновалова [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2015. – № 6. – С. 4–11.
7. Железничкова Г. Ф. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Г. Ф. Железничкова, В. В. Иванова, Н. Е. Монахова – СПб. : Фолиант, 2007. – 253 с.
8. Зинчук О. М. Особливості ранньої діагностики, етіотропної терапії та профілактики грипу / О. М. Зинчук, О. О. Зубач // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 85–92.
9. Йосик Я. І. Клініко-патогенетичні особливості гострих респіраторних інфекцій та оптимізація діагностики і терапії: автор. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.13 / Я. І. Йосик. – Т., 2016. – 20 с.
10. Калюжин О. В. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения / О. В. Калюжин, И. Н. Челенкова, Ж. Б. Понезева // Терапевтический архив. – 2015. – № 3. – С. 98–104.
11. Смертность от соматических и инфекционных заболеваний и ее корреляция с заболеваемостью гриппом и ОРВИ населения Санкт-Петербурга (2004–2010 гг.) / Л. С. Карпова, Е. Р. Ишкина, К. А. Столяров [и др.] // Эпидемиол. и вакцинопрофил. – 2012. – № 4 (65). – С. 29–35.
12. Киселев О. И. Организация белков M1 и M2 в мембранах и молекулярная модель действия римантадина / О. И. Киселев, В. М. Блинов, В. Г. Платонов // Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ. – Л., 1990. – С. 10–16.
13. Крамарьов С. О. Досвід застосування препарату римантадин при лікуванні дітей з грипом та гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються гриппоподібним синдромом / С. О. Крамарьов, В. В. Євтушенко, Л. О. Палатна // Семейная медицина. – 2015. – № 5 (61). – С. 195–198.
14. Краснова Е. И. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии / Е. И. Краснова, С. А. Лоскутова, Л. М. Панасенко // Лечащий врач. – 2014. – № 10. – С. 65–60.
15. Пандемический грипп А (H1N1) pdm09: руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография / Д. К. Львова, Л. В. Колобухина, Е. И. Бурцева, М. Ю. Щелканов ; под ред. Д. К. Львова. – М. : МИА, 2013. – С. 542–554.
16. Малый В. П. Эффективность использования противовирусного препарата «Ремавир» у больных гриппом А / В. П. Малый, О. В. Волобуева // Укр. тер. журнал. – 2009. – № 4. – С. 65–69
17. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / под ред. Малого В. П., Андрейчина М. А. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.
18. Маскалюк В. Д. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції : методичні рекомендації / В. Д. Маскалюк, М. А. Андрейчин, В. О. Качор. – К., 2006. – 28 с.
19. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, А. Н. Смагина, А. А. Шульдяков // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 208–214.
20. Рыкова С. М. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций: взгляд клинического фармаколога / С. М. Рыкова // Consilium medicum. – 2012. – № 3. – С. 26–30.
21. Чекман И. Грипп и острые респираторные вирусные заболевания: лечение комбинированными препаратами / И. Чекман // Новости медицины и фармации. – 2002. – № 3–4.

22. Effect of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection / R. Eccles, I. Loose, M. Jawad, L. Nyman // *Pain Med.* – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 118–124.
23. Thomas M. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? / M. Thomas, C. Del Mar, P. Glasziou // *Brit. J. Gen. Pract.* – 2000. – Vol. 50, № 459. – P. 817–820.
24. Bonzel L. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction / L. Bonzel, T. Tenenbaum, H. Schroten // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, No. 7. – P. 589–594.
25. «A dou bleblind, placebocontrolled, randomized human study assessing the capacity of a novel galactooligosaccharide mixture in reducing travellers' diarrhoea» / Drakoularakou A., Tzortzis G.T., Rostall R.A., Gibson G.R. // *European Journal of Clinical Nutrition.* – 2009. – No. 64. – P. 146–152. DOI: 10.1038/ejcn.
26. Шкурба А.В. Диарея путешественников / А. В. Шкурба // *Клиническая инфектология и паразитология (Международный научно-практический журнал).* – 2012. – № 3–4 (03). – С. 132–144.
27. Allen S. J. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea / S. J. Allen, E. G. Martinez, G. V. Gregorio // *Dans. Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – С. 11.
28. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases EvidenceBased Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014 / A. Guarino, S. Ashkenazi, D. Gendrel [et al.] // *JPGN.* – 2014. – No. 59. – P. 132–152.
29. Янковский Д. С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д. С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
30. Корниенко Е. А. Современные принципы выбора пробиотиков // *Детские инфекции.* – 2007. – № 3. – С. 63–68.
31. Ефективність різних схем терапії ротавірусних гастроентеритів у дітей С. О. Крамарьов, В. В. Євтушенко, О. П. Мошчич [та ін.] // *Сучасна педіатрія.* – 2012. – № 2. – С. 108–111.
32. Polymerbased oral rehydration solution for treating acute watery diarrhoea / G. V. Gregorio, M. L. M. Gonzales, L. F. Dans, E. G. Martinez // *Cochrane data base Syst Rev.* – 2009. – No. 2. CD006519. DOI: 10.1002/14651858.CD006519.pub.
33. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter / S. Guandalini, L. Pensabene, M. A. Zikri [et al.] // *European trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2000. – Vol. 30. – P. 54–60.
34. Крамарьов С. О. Сучасні підходи до регідратаційної терапії при інфекційних захворюваннях у дітей / С. О. Крамарьов, В. В. Євтушенко, О. М. Євтушенко // *Семейная медицина.* – 2016. – №1 (63). – С. 60–62.
35. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic associated diarrhea / B. C. Johnston, J. Z. Goldenberg, P. O. Vandvik, X. Sun // *Guyatt. Cochrane database Syst Rev.* – 2011. – № 11. CD004827
36. Metaanalysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* / H. Szajewska [et al.] // 2007. – Vol. 25 (8). – P. 871–881.

## Резюме

### Етиотропное лечение больных гриппом типа А. Патогенетическая и симптоматическая терапия

В. П. Мальный

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Грипп традиционно остается важной проблемой современной медицины. Опасность его определяется в первую очередь тяжестью течения, осложнениями, а в ряде случаев обострением хронических соматических заболеваний. Это требует использования с целью лечения противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием. Перечень их весьма ограничен: используются две основные группы ЛС, обладающие прямым противовирусным действием: блокаторы М<sub>2</sub>-каналов (ремавир/римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир).

**Целью исследования** явилось изучение эффективности ремавира / римантадина у больных со среднетяжелым течением гриппа и его исходов.

**Материалы и методы.** Было обследовано 28 больных гриппом А с неотягощенным анамнезом, которые получали ремавир / римантадин по схеме, 18 больных гриппом А (контрольная группа) назначалась патогенетическая и симптоматическая терапия (без этиотропной терапии).

**Результаты.** Подтверждено позитивное влияние ремавира на течение гриппа. Включение его в схему лечения больных со среднетяжелым течением привело к статистически значимому снижению длительности признаков интоксикации и катаральных явлений, снижению частоты развития осложнений. Переносимость препарата хорошая, побочные явления зарегистрированы не были.

**Заключение.** Противовирусная терапия гриппа ремавиром и поныне остается эффективной: у больных со среднетяжелым течением она приводила к укорочению интоксикационного синдрома и уменьшению катаральных явлений, а также снижению частоты развития осложнений и более быстрому выздоровлению. При необходимости больным показана адекватная патогенетическая и симптоматическая терапия.

**Ключевые слова:** грипп, этиотропная терапия, рема вир / римантадин, Регидрон

## Summary

### Etiotropic treatment of patients with influenza type A. Pathogenetic and symptomatic therapy

V. P. Maly

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Traditionally the influenza is an important problem of modern medicine. The risk is determined primarily by the severity of the complications, in some cases, exacerbates chronic somatic diseases. This requires the use for the treatment of antiviral drugs with direct antiviral effect. The list of their very limited there are two main groups of drugs having direct antiviral effects: blockers of M<sub>2</sub>-channels (rimantadine) and neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir).

**The aim of the study.** Was to examine the effectiveness of remavir / rimantadine in patients with moderate course of influenza and its outcomes.

**Materials and methods.** It was examined 28 patients with influenza, who received rimantadine scheme with no hereditary history, 18 patients with influenza a (control group) was administered pathogenetic and symptomatic therapy.

**Conclusion.** Antiviral remantadin's therapy of influenza is effective still: at the patients with a moderate course a therapy has been resulted in a shortening of intoxication syndrome and catarrhal phenomenon, and for the increase of frequency complications too.

**Results.** Confirmed the positive impact of remavir on the course of influenza. Its inclusion in the treatment of patients with the moderate course led to a statistically significant reduction in the duration of symptoms of intoxication and catarrhal symptoms, reduce the incidence of complications. Tolerability is good, side effects were recorded. If necessary, patients are shown adequate pathogenetic and symptomatic therapy.

**Key words:** influenza, etiotropic therapy of influenza, remair/remantadin