

Противірусна терапія хворих на грип типу А

В.П. Малий

Харківська медична академія післядипломної освіти

Грип традиційно залишається важливою проблемою сучасної медицини. Небезпека його визначається в першу чергу тяжкістю перебігу, ускладненнями, в деяких випадках він загрожує хронічні соматичні захворювання. Це вимагає використання з метою лікування противірусних препаратів з прямою противірусною дією. Перелік їх досить обмежений: використовуються дві основні групи лікарських засобів, що володіють прямою противірусною дією: блокатори М2-каналів (Ремавір / ремантадин) та інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір).

Мета дослідження: вивчення ефективності Ремавіру/ремантадину у хворих із середньотяжким перебігом грипу та оцінка його переносимості.

Матеріали та методи. Були обстежені 28 хворих на грип А, які отримували Ремавір / ремантадин за схемою з необтяжених анамнезом, 18 хворих на грип А (контрольна група) призначали патогенетичну і симптоматичну терапію (без етіотропної терапії).

Результати. Підтверджено позитивний вплив Ремавіру на перебіг грипу. Включення його у схему лікування хворих із середньотяжким перебігом зумовило статистично значуще зниження тривалості ознак інтоксикації і катаральних явищ, зниження частоти розвитку ускладнень. Переносимість препарату добра, побічні явища не зареєстровані.

Заключення. Противірусна терапія грипу препаратом Ремавір на сьогодні є ефективною: у хворих із середньотяжким перебігом статистично значуще скорочення тривалості інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів, зниження частоти розвитку ускладнень.

Ключові слова: грип, етіотропна терапія грипу, Ремавір / ремантадин.

Грип та грипозоподібні вірусні захворювання посідають провідне положення у загальній структурі інфекційної захворюваності, на їх частку припадає понад 90% від усіх інфекційних захворювань [3, 5]. Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) також є одними з найбільш частих захворювань і в структурі звернень до лікарів первинної ланки в усьому світі [18]. Висока частота ГРВІ пояснюється різноманітністю етіологічних факторів, легкістю передачі (повітряно-крапельний шлях), високою контагіозністю і мінливістю збудників тощо. Серед понад 200 реєстрованих збудників, що володіють вираженим тропізмом до епітелію слизової оболонки дихальних шляхів, провідна роль належить вірусам [14, 15, 17]. Найбільш тяжкий перебіг, частіші ускладнення і летальні випадки спричинює грипозна інфекція [10, 13]. 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) спричинюють найбільшу інтенсивність інтоксикації та імунодепресивну дію.

Значною проблемою грипозної інфекції є здатність вірусу грипу А людини обмінюватися генетичною інформацією з вірусами грипу птахів, тварин з утворенням мутантів, які володіють новими патологічними особливостями і вірулентністю під час розвитку інфекційного процесу.

Клініцистам добре відомо, що грип загострює перебіг хронічних захворювань серцево-судинної системи, органів дихання, ендокринної та центральної нервової систем, а та-

кож інших внутрішніх органів і систем [9]. У свою чергу, соматичні захворювання обтяжують перебіг грипу: нерідко призводять до посилення його тяжкості, тривалого перебігу, розвитку ускладнень та можливих несприятливих наслідків [10]. 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. Проблемою респіраторних захворювань є також мікст-інфекція, яка може бути зумовлена двома і більше респіраторними вірусами, що виявляють у хворих у 33–52,2% випадків [6, 14, 16]. Респіраторна поліінфекція у порівнянні з моноінфекцією характеризується переважно тяжким перебігом, тривалою гарячкою, вираженими інтоксикаційним і катаральним синдромами [8].

Усе зазначене вище вимагає застосування противірусних препаратів для лікування, а також і профілактики грипу. За минулі роки був отриманий значний досвід використання противірусних препаратів. На сьогодні вчені розробляють нові лікарські засоби (ЛЗ) для лікування і профілактики грипу, хоча їхня кількість значно обмежена. Всесвітньою організацією охорони здоров'я для лікування грипу рекомендовані препарати, які мають безпосередню (пряму) противірусну дію, спрямовану на репродукцію збудника. При цьому слід зазначити, що етіотропне лікування з призначенням ЛЗ прямої противірусної дії доступне лише у відношенні вірусів грипу (так звана специфічна противірусна терапія), при інших ГРВІ мова зазвичай йде лише про патогенетичну та симптоматичну терапію.

Противірусне лікування показане хворим із середньотяжким та тяжким перебігом, а також за наявності супутньої патології, загострення яких може становити загрозу життю людини. Вчасно розпочата етіотропна терапія є запорукою успішного лікування грипу. Доведено, що лікування противірусними препаратами доцільно розпочинати у перші 24–48 год хвороби, навіть без специфічного лабораторного її підтвердження (особливо в період епідемії діагноз грипу встановлюється у більшості випадків на підставі клінічної картини). Противірусна терапія грипу, нерозпочата вчасно, суттєво знижує ефективність етіотропних препаратів: застосування ЛЗ після 48 год від початку захворювання та знижує ефективність етіотропної терапії. Проблема своєчасного звернення за медичною допомогою і раннього лікування респіраторних інфекцій взагалі належить найбільш гострим проблемам охорони здоров'я. Адже клініцистам добре відомо, що основна кількість хворих звертається по медичну допомогу тільки на 2–3 добу і навіть пізніше, коли вже стає очевидно, що лікування тільки жарознижувальними препаратами неефективне.

Етіотропні протигрипозні ЛЗ, які використовують у всьому світі, це:

- блокатори М2-каналів вірусу грипу А (Ремавір, основою якого є ремантадин);
- інгібітори функції нейрамінідази вірусу грипу А і В (озельтамівір, занамівір), а також новий інгібітор нейрамінідази для лікування тяжких форм грипу – перамівір (Rapivab), який в Україні не зареєстрований.

Тривалість симптомів ураження ВДШ в обстежених хворих на грип А, дні

Симптоми	I група, n=28	II група, n=18
Синдром загальної інтоксикації (слабкість, головний біль, міалгії)	3,4±0,27	4,1±0,21*
Гарячка	2,7±0,24	4,2±0,37*
Риніт/закладеність носа	5,4±0,44	6,7±0,53
Фарингіт	2,8±0,27	5,2±0,37*
Ларингіт	2,9±0,34	6,3±0,88*
Трахеїт	2,9±0,31	5,4±0,51*
Бронхіт	4,5±0,85	8,1±0,91*

Примітка: * – відмінності з показниками I групи вірогідні (p<0,05).

До найбільш досліджених хіміопрепаратів протівірусного механізму дії безперечно відноситься Ремавір (ремантадину гідрохлорид виробництва АТ «Олайнфарм», Латвія). Досвід застосування Ремавіру протягом багатьох років підтвердив ефективність препарату. Було доведено, що включення Ремавіру у комплексне лікування хворих на грип з більш тяжким перебігом статистично значуще скорочує період інтоксикації, гарячки, ураження верхніх дихальних шляхів (ВДШ), знижує частоту розвитку ускладнень (В.П. Малій, О.В. Волобуева, 2009). В останні роки Ремавір продовжують застосовувати з метою терапії грипу А, адже препарат зарекомендував себе як високоєфективний засіб у боротьбі з цією інфекцією (С.М. Рыкова, 2012; С.О. Крамарьов зі співавторами, 2015; І.Я. Господарський зі співавторами, 2016). Вважали, що ремантадин являється препаратом вибору в осіб з високим ризиком розвитку ускладнень [1].

Ремавір (а-метил-1-адамantanметиламін) є препаратом цілеспрямованої дії на вірусспецифічну мішень, що локалізована у трансмембранній області мінорного поверхневого білка М2 вірусу грипу, який формує у вигляді гомотетрамерів йонні канали, що пропускають потік Н⁺ усередину віріонів. При цьому відбувається градієнтне зниження рН з 7,0 до 5,0–6,0, за якої структури віріону дезагрегуються і комплекси рибонуклеопротеїну вивільнюються від зовнішніх оболонок, що необхідно для подальшої реалізації вірусної програми в ядрах і цитоплазмі зараженої клітини. Молекула Ремавіру/ремантадину, відповідна за розмірами діаметру йонного каналу, блокує транспорт протонів, що сприяє стабілізації рН у межах фізіологічних значень. Унаслідок пригнічення активності йонного каналу вірусу грипу, зупиняється потік протонів через мембрани віріонів і ендосом, у результаті чого порушується процес дисоціації М₁ білка (основного матриксного протеїну) і не відбувається вивільнення нуклеокапсиду і, отже, його транскрипційної активації.

Мембрано- і лізосомотропними агенти накопичуються в мембранах і перешкоджають конформаційним змінам НА, необхідним для протеолітичної активації функції «злиття» НА2 з клітинними мембранами [11]. Більш того, істотним є вплив рН на дисоціацію ліпопротеїнової мембрани віріонів і, отже, звільнення нуклеопротеїду.

Ремавір адамантановим ядром міцно з'єднується з так званним адамантанзв'язувальним сайтом білка М2. Цей зв'язок незворотній, тому препарат можна віднести до руйнівних для білка М2 інгібіторів. Саме цим і пояснюється висока специфічність Ремавіру/ремантадину відносно вірусів грипу А і його висока ефективність при лікуванні грипоподібної інфекції (Е.Г. Деева зі співавт., 2013).

Мета дослідження: вивчення ефективності використання препарату Ремавір (ремантадину гідрохлориду виробництва «Олайнфарм», Латвія) у хворих на грип А із середньотяжким перебігом при своєчасному його пероральному застосуванні як протівірусного та імуномодулювального засобу, оцінка його переносимості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли хворі на неускладнений грип середнього ступеня тяжкості до моменту звернення до лікувального закладу: підвищення температури тіла більше 38°C, виражені симптоми загальної інтоксикації, катаральний синдром (фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), тривалість захворювання не більше 2 діб. 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. Пацієнти I групи (n=28) отримували Ремавір, лікувалися амбулаторно (16 осіб перебували на стаціонарному лікуванні у Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні; 12 осіб звернулися у поліклініку за місцем проживання). Пацієнти II (контрольної) групи (n=18) з грипом А отримували патогенетичну й симптоматичну терапію.

Ремавір призначали у 1-й день по 100 мг (2 таблетки) 3 рази на добу, на 2–3-й день – по 100 мг 2 рази на добу, на 4–5-й день – по 100 мг 1 раз на добу ентрально.

Критерії виключення з дослідження:

- вагітність;
- період лактації;
- хронічні захворювання легень, серця, печінки й нирок;
- відмова пацієнта брати участь у зазначеному дослідженні;
- наркотична та/або алкогольна залежність;
- вживання інших протівірусних та імуномодулювальних препаратів.

Усі пацієнти дотримувалися режиму, дієти, а за потреби їм також призначали жарознижувальні, протикашльові/відхаркувальні засоби, деконгестанти. Основні клінічні симптоми реєстрували до початку лікування й протягом усього періоду перебування хворого у стаціонарі або під час лікування у домашніх умовах (інформація про стан хворих і отримані результати терапії заносили 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; біохімічні дослідження крові (загальний білок, альбумін, глобулін, рівень білірубину, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, глюкоза, сечовина, креатинін). Діагноз грипу підтверджували імунохроматографічними дослідженнями (експресдіагностика за рахунок «швидких тестів»); ПЛР (полімеразною ланцюговою реакцією); серологічними дослідженнями сироваток крові в РГГА та РСК. В РГГА визначали титри антитіл до антигенів вірусів грипу, парагрипу, в РСК – титри антитіл до антигенів аденовірусної інфекції.

За необхідності проводили бактеріологічні дослідження мокротиння (діагностика ускладнень ГРВІ) – за його наявності; бактеріологічне дослідження мазків з мигдалини (у

Частота розвитку ускладнень

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

Таблиця 3

Гематологічні показники у хворих на грип, що лікувалися Ремавіром

Показники	Період хвороби	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) у порівнянні з показниками гострого (I) періоду.

випадках проявів гнійного тонзиліту, бактеріальної фази фарингіту); інструментальне обстеження (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини); консультації лікарів-спеціалістів – за показаннями.

Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на підставі частоти й тривалості основних синдромів/симптомів захворювання, частоти розвитку ускладнень (синусити, пневмонія тощо), динаміки лабораторних показників. Дослідники враховували: терміни нормалізації температури тіла; терміни зникнення симптомів загальної

інтоксикації; терміни зворотного розвитку ознак ураження респіраторного тракту; виникнення ускладнень у процесі лікування; суб'єктивна оцінка хворими переносимості схеми лікування.

Переносимість препарату і можливі побічні ефекти оцінювали за суб'єктивними скаргами хворого, шкірними й іншими проявами побічних ефектів препарату або фактом переривання терапії унаслідок індивідуальної непереносимості препарату, або відмови пацієнта від подальшого його призначення.

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*
АЛТ, од/л	I	26,3±2,57	22,3±2,94
	II	26,3±4,39	35,3±7,07
АСТ, од/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
	II	89,6±8,82	81,5±5,13*

Примітка: * – відмінності вірогідні ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками гострого (I) періоду.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експрес-методу діагностики (імунохроматографії), ПЦР і серологічних ретроспективних методів визначена етіологічна структура ГРВІ у групах обстежених хворих. У 80% обстежених був діагностований збудник грипу типу А, у 17,1% – парагрип, у 2,9% – РС-інфекція. Дані табл. 1 свідчать про те, що середня тривалість основних симптомів захворювання (загальна слабкість, нездужання, погіршення апетиту, головний біль, біль у м'язах), а також тривалість гарячки, ураження респіраторного тракту за часом виявилися достовірно більш короткими в групі хворих, які отримували Ремавір, що свідчить про його достатньо високу протівірусну дію.

Частота випадків ускладненого перебігу грипу була достовірно меншою серед хворих, які лікувалися Ремавіром (табл. 2). Це, ймовірно, пов'язано з його імуномодулювальною дією.

Наведені в табл. 3 дані картини периферійної крові можуть опосередковано свідчити про наявність у схемі лікування пацієнтів I групи системних імуномодулювальних ефектів, які виявляються в достовірно менш вираженому збільшенні середньої кількості лімфоцитів у периферійній крові. Крім того, ці дані можуть вказувати на протівірусну (зменшення лімфопроліферації) дію Ремавіру, що корелює зі статистично значущим зниженням тривалості продуктивно-го кашлю й частоти виникнення бактеріальних ускладнень.

Дані табл. 4 свідчать, що всі зміни та відмінності біохімічних показників у групах обстеження, а також в різні

періоди спостереження (до і після лікування) вкладаються в межі референтних значень.

Зареєстровану регіональну резистентність до інгібіторів М2-каналів у розвинутих країнах в Україні практично не вивчали, але, можна припустити, що така резистентність не досягне значних розмірів у зв'язку з нечастим їхнім призначенням, зокрема Ремавіру. Цю нішу посіли препарати, які не є етіотропними, не володіють прямою протівірусною дією і призначаються не з позиції доказової медицини.

ВИСНОВКИ

1. Етіологія гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у порівнюваних групах під час епідемії була спричинена переважно вірусом грипу типу А.

2. Включення у схему лікування препарату Ремавір у хворих на грип типу А із середньотяжким перебігом зумовило статистично значуще скорочення тривалості інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів, зниження частоти розвитку ускладнень.

3. Раннє застосування препарату Ремавір у комплексному лікуванні є ефективною формою стаціонарної та амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим на грип типу А у період епідемії.

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

5. Застосування Ремавіру у комплексній терапії хворих на грип типу А характеризується доброю переносимістю і відсутністю побічних явищ.

Противовирусная терапия больных гриппом типа А
В.П. Малый

Грипп традиционно остается важной проблемой современной медицины. Опасность его определяется в первую очередь тяжестью течения, осложнениями, в ряде случаев он обостряет хронические соматические заболевания. Это требует использования с целью лечения противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием. Перечень их весьма ограничен: используют две основные группы лекарственных средств, обладающих прямым противовирусным действием: блокаторы М2-каналов (Ремавир/ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир).

Цель исследования: изучение эффективности Ремавира/ремантадина у больных со среднетяжелым течением гриппа и его исходы.

Материалы и методы. Были обследованы 28 больных гриппом А, которые получали Ремавир/ремантадин по схеме с неотягощенным анамнезом, 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 не зарегистрированы.

Заключение. Противовирусная терапия гриппа препаратом Ремавир является эффективной: у больных со среднетяжелым течением приводит к сокращению продолжительности интоксикационного синдрома и катаральных явлений, а также к снижению частоты развития осложнений.

Ключевые слова: грипп, этиотропная терапия гриппа, Ремавир/ремантадин.

Antiviral therapy of patients with influenza A
V.P. Maly

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 M2-channels (rimantadine) and neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir).

The objective: was to examine the effectiveness of Remavir/rimantadine in patients with moderate course of influenza and its outcomes.

Patients 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.

Key words: influenza, etiotropic therapy of influenza, Remavir/remantadin.

Сведения об авторе

Малый Василий Пантелеевич – Кафедра инфекционных болезней Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61096, г. Харьков, пр-т Героев Сталинграда, 160; тел.: (0572) 97-11-50

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Ю.Б. / Клин. фармакология: национальное руководство / Белоусова Ю.Б., Кунес В.Г., Лепашина В.К.; под. общ. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1047 с.
2. Господарський І.Я., Рега Н.І., Господарська Х.О. Проблема своєчасного призначення протівірусної терапії у хворих на грип за умови супутнього хронічного обструктивного захворювання легень // Семейная медицина. – 2016. – № 1 (63). – С. 30–33.
3. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). Фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии. / Под ред. В.И. Покровского, Д.К. Львова, О.И. Киселева, Ф.И. Ершова. – СПб.: Роза мира, 2008. – 109 с. – 20 с.
4. Деева Э.Г., Мельникова Т.И., Солонгуб Т.В., Киселев О.И. Химиопрепараты для лечения гриппа – современное состояние // Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2013. – № 5. – С. 26–32.
5. Еропкин М.Ю., Карпова Л.С., Коновалова Н.И. и др. Грипп в сезоне 2014–2015 гг. в России: эпидемиология и свойства гриппа//Эпидемиол. и инфекц. бол. – 2015. – № 6. – С. 4–11.
6. Железничкова Г.Ф. / Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей / Железничкова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. – СПб: Фолиант, 2007. – 253 с.
7. Зинчук О.М., Зубач О.О. Особливості ранньої діагностики, етіотропної терапії та профілактики грипу // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 85–92.
8. Йосик Я.І. Клініко-патогенетичні особливості гострих респіраторних інфекцій та оптимізація діагностики і терапії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Я.І. Йосик. – 2016. – 20 с.
9. Калюжин О.В., Челенкова И.Н., Понжева Ж.Б. Влияние респираторных вирусов на течение хронической обструктивной болезни легких: на пути к оптимизации лечения // Терапевтический архив. – 2015. – №3. – С.98-104
10. Карпова Л.С., Ишкина Е.Р., Столяров К.А. и др. Смертность от соматических и инфекционных заболеваний и ее корреляция с заболеваемостью гриппом и ОРВИ населения Санкт-Петербурга (2004–2010 гг.)//Эпидемиол. и вакцинопрофил. – 2012. – № 4 (65). – С. 29–35.
11. Киселев О.И., Блинов В.М., Платонов В.Г. Организация белков М1 и М2 в мембранах и молекулярная модель действия ремантадина // Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ. – Л., 1990. – С. 10–16.
12. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В., Палатна Л.О. Досвід застосування препарату ремантадин при лікуванні дітей з грипом та гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються гриппоподібним синдромом // Семейная медицина. – 2015. – № 5 (61). – С. 195–198.
13. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии // Лечащий врач. – 2014. – № 10. – С. 65–60.
14. Львов Д.К. Пандемический грипп А (H1N1) pdm09 / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография; под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 542–554.
15. Малый В.П., Андрейчин М.А., ред. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
16. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей// Фундаментальные исследования. – 2012. – ?N 2. – С. 208–214.
17. Eccles R., Loose I., Jawad M., Nyman L. Effect of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection// Pain Med. – 2003. – Vol. 4, N2. – P. 118–124.
18. Thomas M., Del Mar C., Glasziou P. How effective are treatments other than antibiotics for acute sore throat? //Brit. J.Gen. Pract. – 2000. – Vol. 50, ?N 459. – P. 817–820.
19. Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction// Pediat. Infect. Dis. J. – 2008. – Vol. 27, N7. – P. 589–594.

Статья поступила в редакцию 14.02.17

Грип атакує чи ГРВІ?

РЕМАВІР® протівірусний щит для всієї сім'ї!



ПРИ ПЕРШИХ
СИМПТОМАХ
ПРИЙМИ

РЕМАВІР

ЗУПИНИ
ГРИП!



стандарт якості



✓ З ПЕРШОГО ПРИЙМАННЯ
ЗУПИНЯЄ РОЗМНОЖЕННЯ
ВІРУСУ!

✓ УСУВАЄ ОСНОВНІ
СИМПТОМИ:
ГАРЯЧКУ, БІЛЬ ГОЛОВИ, М'ЯЗИВ,
ГОРЛА, НЕЖИТЬ, КАШЕЛЬ та ін.

✓ ПРИСКОРЮЄ ОДУЖАННЯ,
ЗАПОБІГАЄ ЗАРАЖЕННЮ
ТА ПОШИРЕННЮ ІНФЕКЦІЇ!

РЕМАВІР® — ЕФЕКТИВНИЙ
ПРОТІВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ СПЕЦИФІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГРИПУ чи ГРВІ

ЗАСІБ ВИБОРУ
ЗА ВІДСУТНОСТІ ЧИ
ПРОТИПОКАЗАННЯХ
ДО ВАКЦИНАЦІЇ

БЕЗПЕЧНИЙ
У ЗАСТОСУВАННІ
ДЛЯ ДОРОСЛИХ І ДІТЕЙ



OlainFarm

Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.
Виробник АТ «Олайнфарм», Латвія. Р.П. UA/3777/03/01 від 19.08.2014, UA/3777/01/01 від 20.08.2015, UA/3777/02/01 від 18.05.2016.

OLFA

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ
ТА ДИСТРИБ'ЮЦІЯ
ТЕЛ. (044) 530-11-38 WWW.OLFA.UA

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я