

Можливості етіотропної терапії грипу

О.М. Зінчук¹, О.О. Зубач¹, Н.В. Марітчак², Г.С. Кульчицька-Костик², Т.І. Алексанян³

¹Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького

²Імунологічна лабораторія Регіонального центру алергології та клінічної імунології Львівського обласного клінічного діагностичного центру

³Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня

У статті наведено дані щодо результатів застосування препаратів Ремавір та Фурасол у комплексному лікуванні хворих на грип.

Мета дослідження: вивчення ефективності препарату Ремавір (ремантадину гідрохлорид) при грипі в якості етіотропної терапії, а також вивчення ефективності застосування препарату Фурасол для місцевої терапії запального процесу ротоглотки при грипі.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 79 пацієнтів із середньотяжким перебігом грипу, які проходили стаціонарне лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом двох епідемічних сезонів: 2015–2016 та 2016–2017 років. Хворі були розподілені на дві групи. До складу першої групи увійшли 49 хворих на грип, які отримували в якості етіотропної терапії Ремавір та Фурасол. До складу другої групи увійшли 30 хворих на грип, у комплексі лікування яких застосовували загальноприйнятні схеми патогенетичної терапії (антипіретики, дезінтоксикаційна терапія) без застосування засобів етіотропної терапії та засобів для місцевого лікування запальних явищ ротоглотки.

Результати. У першій групі вірогідно швидше зникали прояви інтоксикаційного синдрому, зменшення болю у горлі відбувалось вірогідно швидше порівняно із хворими другої групи. Зміни імунологічних показників пацієнтів першої групи, які отримували у комплексному лікуванні грипу Ремавір, значною мірою характеризують позитивну динаміку клітинного імунітету і сприяють успішному завершенню інфекційного процесу.

Заключення. У хворих, які отримували у комплексному лікуванні Ремавір, на 5–6-у добу лікування спостерігалася активація механізмів «раннього» та «суббранного» імунозалежного запалення, а також процесів Fas-залежного програмованого апоптозу, що на тлі стимуляції інших факторів клітинного імунітету сприяло швидшому зникненню симптомів, ознак інтоксикації та скорішому одужанню.

Ключові слова: грип, Ремавір, Фурасол, субпопуляції лімфоцитів, активізаційні маркери.

Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) посідають одне з провідних місць у групі інфекційних хвороб з повітряно-краплинним механізмом передачі. Щорічно в Україні на ці недуги хворіють від 5 до 15 млн людей [7]. Враховуючи легкість передачі та значну контагіозність грипу та ГРВІ, найвищий відсоток звернень до лікарів первинної ланки зумовлений саме виникненням у пацієнтів симптомів цих захворювань [13].

Часто грип проявляється у легкій формі, проте можливий тяжкий перебіг хвороби з розвитком різноманітних ускладнень, потребою у стаціонарному лікуванні. Навіть при проведенні адекватної та своєчасної терапії можливе летальне завершення хвороби. Найчастіше тяжкий перебіг грипу спостерігається у пацієнтів, які належать до так званої «групи ризику». Це діти до 2 років, пацієнти віком

понад 65 років, вагітні, хворі з імунодефіцитними станами (зокрема, спричиненими ВІЛ), онкологічні хворі, пацієнти з хронічними хворобами легень (зокрема з бронхіальною астмою), ожирінням, цукровим діабетом, нирковою недостатністю, серцево-судинними хворобами у стадії декомпенсації, гематологічною патологією. Частіше хворіють діти та підлітки, які отримують лікарські засоби, що містять аспірин, та особи, які проживають у закладах із довготривалим перебуванням – хоспісах, будинках для літніх людей, інтернатах та будинках дитини. Проте розвиток тяжкого перебігу грипу можливий і в абсолютно здорових пацієнтів. Для осіб із груп ризику показана в першочерговому порядку планова щорічна вакцинація проти грипу. Вакцинації підлягають усі пацієнти віком понад 6 міс у разі відсутності протипоказань до проведення щеплень [18, 25].

Щорічно в Україні, починаючи з вересня по травень, фахівцями обласних лабораторних центрів здійснюється щотижневий моніторинг рівня захворюваності на грип та ГРВІ у розрізі регіонів із узагальненням інформації у щотижневих звітах до Центру грипу та гострих респіраторних інфекцій ДЗ «Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України». Протягом епідемічного сезону 2015–2016 рр. в Україні на грип та ГРВІ перехворіли близько 5,8 млн мешканців, при цьому домінуючим був вірус грипу типу А(Н1N1), роль інших вірусів грипу була невеликою. Протягом епідемічного сезону 2016–2017 рр. у нашій державі на грип та ГРВІ захворіли 6,2 млн людей. Домінував вірус грипу типу А(Н3N2) сезонний [2, 11].

Основними клінічними симптомами грипу є гострий початок хвороби, при цьому пацієнти часто можуть вказати годину, коли з'явилися перші симптоми: гарячка (38–40 °С) з ознобом, головний біль, переважно у фронтальній та періорбітальних ділянках, слюзотеча, наявність виділень з носа, біль та відчуття першіння у горлі, сухий кашель, міалгії, слабкість, інколи діарея чи блювання [19, 20]. У період, коли на певній території відбувається сезонно висока циркуляція збудників грипу та ГРВІ, кожен випадок хвороби, проявом якого є гарячка вище 38 °С та наявність кашлю тривалістю менше 10 днів, має розцінюватися априорі як грипозоподібна хвороба, а специфічне лікування має бути розпочато невідкладно без лабораторного підтвердження діагнозу [10].

Серед методів діагностики грипу, які застосовуються сьогодні у практичній охороні здоров'я, найвищою чутливістю та специфічністю володіє полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (PCR-RT), матеріалом для якої служать носоглоткові змиви. Тривалість дослідження – менше доби, проте висока вартість обмежує використання методу [16]. В обов'язковому порядку верифікація діагнозу грипу за допомогою цього методу здійснюється із підозрою на грип: вагітним, пацієнтам, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії у зв'язку із тяжкістю стану, та хворим на пневмонію або за наявності гарячки, кашлю, задишки. Також дослідженню під-

Тривалість клінічних проявів у хворих на грип

Клінічний симптом чи скарга хворого	Тривалість клінічних симптомів та ознак (дні), M±m		Попарне порівняння за критерієм Манна-Уїтні (p)
	Перша група, n=49	Друга група, n=30	
Гарячка	4,2±0,29	5,3±0,41	<0,05
Кашель	4,9±0,17	6,2±0,17	<0,01
Загальна слабкість	4,4±0,26	5,2±0,27	=0,05
Головний біль	3,1±0,17	3,9±0,19	<0,01
Міалгії	4,1±0,2	4,9±0,22	<0,05
Риніт, закладеність носа	5,1±0,29	5,6±0,43	>0,05

Таблиця 2

Тривалість проявів ураження ротоглотки у хворих на грип

Клінічний симптом	Тривалість клінічних проявів ураження ротоглотки (дні), M±m		Попарне порівняння за критерієм Манна-Уїтні (p)
	Перша група, n=49	Друга група, n=30	
Біль у горлі	3,7±0,28	5,6±0,32	<0,01
Першіння або «дертя» у горлі	2,5±0,18	2,7±0,24	>0,05
Гіперемія ротоглотки	3,4±0,11	4,2±0,2	<0,05

лягає секційний матеріал від померлих осіб з діагнозом грипу, пневмонії, ГРЗ [15]. Широкого вжитку набули створені за рекомендацією ВООЗ імунохроматографічні експрес-тести, тривалість проведення яких становить не більше десяти хвилин. Цей метод дає змогу оперативно верифікувати тип вірусу грипу, проте він залишається лише скринінговим способом обстеження пацієнтів та потребує підтвердження за допомогою більш високочутливих і специфічних методів [12].

Запорукою успішного лікування пацієнтів на грип є раннє звертання хворих за медичною допомогою до фахівців та своєчасне, у перші дві доби від початку хвороби, призначення етіотропного лікування [6]. У період епідемії противірусне лікування доцільно розпочинати без специфічного підтвердження діагнозу з урахуванням епідеміологічного анамнезу та типової клінічної картини. На сьогодні відомі дві групи препаратів, які згубно впливають на вірус грипу: адамантани, або М-2 блокатори, основним представником яких є ремантадин, а також інгібітори нейрамінідази (озельтамівір, занамівір та не зареєстрований в Україні перамівір).

У літературі присутні повідомлення про почастішання резистентності до адамантанів та інгібіторів нейрамінідази [22–24, 26]. Доведено, що тривале використання препаратів певної групи з часом призводить до формування резистентності. У США пацієнтам для лікування грипу застосовують лише етіотропні противірусні засоби, затверджені FDA (U.S. Food and drug administration) [21]. Враховуючи, що це лише п'ять препаратів, які призначаються роками незмінно, формування резистентності раніше чи пізніше є неминучим для кожного з цих препаратів.

Натомість в Україні використовується інший арсенал «протигрипозних» ліків, які пацієнт може безперешкодно придбати в аптеці без призначення лікаря лише за рекомендацією провізора чи після перегляду реклами на телебаченні (індуктори інтерферону, противірусні препарати з імуномодельною дією та ін.), які часто позбавлені будь-якої доказової бази щодо їхньої ефективності. Відповідно адамантани та інгібітори нейрамінідази застосовуються в Україні значно рідше, ніж у багатьох країнах Європи чи США, а тому не зовсім коректно переносити результати досліджень, проведених в розвинених країнах, на Україну без урахування регіональних особливостей [6].

Логічно вважати, що рівень резистентності до відомих противірусних препаратів із високою доказовою базою в Україні мав би бути нижчим порівняно з розвиненими країнами [12]. На теренах нашої держави не проводились систематизовані дослідження, присвячені вивченню виникнення резистентності збудника грипу до М-2 блокаторів. У доступній науковій літературі в останні роки наводяться матеріали, які стосуються успішного застосування в Україні препарату класу М-2 блокаторів – Ремавіру (ремантадин) для лікування грипу як у педіатрії, так і при лікуванні дорослих (імунокомпетентних та імунокомпрометованих), проте дані, наведені в цих дослідженнях, є часто неоднозначними [3–5, 10, 13].

Мета дослідження: вивчення ефективності препарату Ремавір (ремантадину гідрохлорид) при грипі в якості етіотропної терапії, а також вивчення ефективності застосування препарату Фурасол для місцевої терапії запального процесу ротоглотки при грипі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходились 79 пацієнтів із середньотяжким перебігом грипу, які проходили стаціонарне лікування у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні протягом двох епідемічних сезонів: 2015–2016 та 2016–2017 років.

Хворі були розподілені на дві групи.

До складу першої групи увійшли 49 хворих на грип, які були госпіталізовані до стаціонару на першу-другу добу захворювання (без наявних ускладнень на момент госпіталізації) та отримували в якості етіотропної терапії Ремавір за такою схемою: 1-а доба – 100 мг тричі на день, 2-а та 3-я доба – по 100 мг двічі на день, 4-а та 5-а доба – 100 мг один раз на день. Також пацієнти першої групи для лікування запальних змін (гіперемія, біль, набряклість слизових оболонок та відчуття «першіння» в ділянці задньої стінки глотки), які часто виникають в ротоглотці при грипі, отримували препарат Фурасол: один пакетик Фурасолу розчиняли у склянці гарячої води та відразу після приготування розчину полоскали їм ротovu порожнину. Процедуру повторювали тричі на день протягом трьох днів.

До складу другої групи увійшли 30 хворих на грип, у комплексі лікування яких застосовувались загальноприйнятні схеми патогенетичної терапії (антипіретики,

Показники лімфограми у хворих на грип під час госпіталізації (до лікування) та на 5–6-у добу, Г/л

Показник	Перша група (n=49), M±m		Друга група (n=30), M±m	
	Під час госпіталізації	Через 5–6 діб	Під час госпіталізації	Через 5–6 діб
Лейкоцити	5,14±0,26	5,52±0,3	5,54±0,5	6,09±0,32
Лімфоцити	1,16±0,05	1,68±0,09 **	1,47±0,14	1,79±0,18
CD16 ⁺	0,29±0,02	0,36±0,02	0,35±0,03	0,36±0,03
CD22 ⁺	0,26±0,01	0,37±0,03 *	0,41±0,05	0,4±0,04
CD3 ⁺	0,68±0,03	0,94±0,06 **	0,82±0,08	0,96±0,09
CD4 ⁺	0,41±0,03	0,49±0,03 *	0,44±0,04	0,55±0,06
CD8 ⁺	0,28±0,02	0,38±0,03***	0,34±0,04	0,34±0,03
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,39±0,04	1,35±0,05	1,33±0,03	1,56±0,05 **
CD71 ⁺	0,22±0,01	0,32±0,02 **	0,28±0,02	0,31±0,03
CD25 ⁺	0,29±0,01	0,39±0,03 *	0,35±0,03	0,43±0,04
CD HLA-DR ⁺	0,29±0,02	0,33±0,03	0,3±0,02	0,39±0,04 *
CD95 ⁺	0,27±0,01	0,41±0,02 **	0,4±0,03	0,45±0,05

Примітки: попарне порівняння за критерієм Манна-Уїтні: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p=0,05 порівняно з показником під час госпіталізації відповідної групи (M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка).

дезінтоксикаційна терапія) без застосування засобів етіотропної терапії та засобів для місцевого лікування запальних явищ ротоглотки. Пацієнти цієї групи суттєво не відрізнялись від хворих першої групи за віком, статтю, професією, місцем проживання та іншими параметрами.

Враховуючи, що набір пацієнтів до обох груп здійснювався в період піку захворюваності на грип у Львівській області, підставою для початку етіотропної терапії були дані епідеміологічного анамнезу (захворювання на грип членів родини, співробітників та інших осіб із близького кола спілкування) та наявність типової клінічної симптоматики грипу.

Критерії виключення з дослідження:

- вік пацієнтів менше 18 та більше 65 років;
- вагітність;
- індивідуальна непереносимість препарату чи його складників.

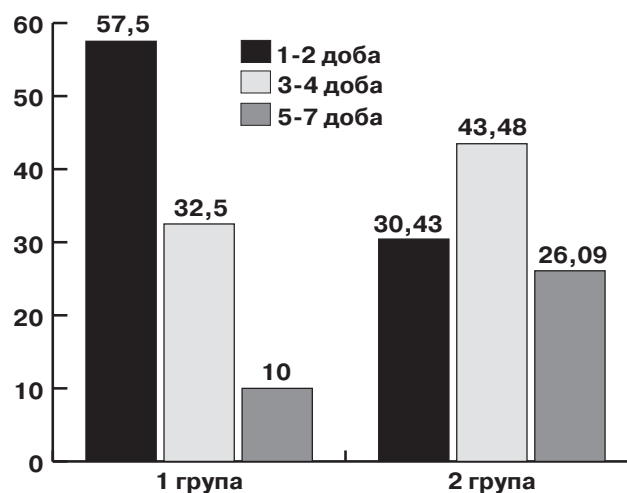
Критерії виключення із дослідження:

- наявність хронічних захворювань дихальної системи (включаючи бронхіальну астму);
- серцево-судинна патологія;
- хронічні захворювання нирок та гепатобіліарного тракту;
- ендокринна патологія (включаючи цукровий діабет та ожиріння);
- онкологічні та гематологічні хвороби;
- імунodefіцитні стани.

Оцінювання ефективності та безпеки лікування проводили на основі моніторингу загального стану хворих (скарги, суб'єктивне оцінювання свого стану пацієнтом), клінічної картини хвороби та змін лабораторних показників.

Імунологічні дослідження проводили на базі імунологічної лабораторії Регіонального центру клінічної імунології та алергології Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Усім хворим досліджували показники лімфограми з визначенням субпопуляцій лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD25⁺, CD71⁺, CD HLA-DR⁺, CD95⁺). Обстеження пацієнтам обох груп проводилось двічі: при поступленні (до початку лікування), а також на 5-6-й день від моменту поступлення.

Статистичне оброблення та аналіз отриманих даних проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для виявлення статистичної значущості



Тривалість зникнення болю у горлі у хворих на грип

різниці показників між групами застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 79 пацієнтів обох груп переважали жителі міста – 60 (75,9%), мешканців сільської місцевості було 19 (24,1%) осіб. Чоловіків було 38 (48,1%), жінок – 41 (51,9%). Середній вік хворих становив 33,10±0,61 року. Переважали особи працездатного віку (90,9% з них – пацієнти віком від 18 до 59 років).

Під час госпіталізації у пацієнтів обох груп основними скаргами були:

- гарячка – 79 (100,0%);
- кашель – 64 (81,0%);
- біль у горлі – 63 (79,7%);
- загальна слабкість – 51 (64,6%);
- головний біль – 34 (43,1%);
- міальгії – 30 (37,9%);
- нежить і закладеність носа – 28 (35,4%);
- першіння у горлі – 16 (20,2%).

Субфебрильна гарячка спостерігалась у 8 (10,1%) пацієнтів, фебрильна – у 22 (27,8%), гектична – у 49 (62,1%) хворих. За даними параметрами вірогідної різниці у хворих першої та другої групи не було виявлено.

Тривалість основних клінічних проявів грипу у динаміці хвороби була різною (табл. 1).

У першій групі вірогідно швидше зникали прояви інтоксикаційного синдрому: гарячка у пацієнтів першої групи тривала $4,2 \pm 0,29$ доби проти $5,3 \pm 0,41$ доби у пацієнтів другої групи ($p < 0,05$), головний біль – $3,1 \pm 0,17$ доби проти $3,9 \pm 0,19$ доби ($p < 0,01$), міалгії – $4,1 \pm 0,2$ доби проти $4,9 \pm 0,22$ доби ($p < 0,05$), а також кашель – $4,9 \pm 0,17$ доби проти $6,2 \pm 0,17$ доби відповідно ($p < 0,01$).

Окремо у хворих першої та другої груп оцінювали тривалість симптомів, які свідчили про ураження слизової оболонки ротоглотки, від госпіталізації до моменту повного зникнення симптомів та ознак хвороби.

З табл. 2 видно, що біль у горлі ($3,7 \pm 0,28$ доби проти $5,6 \pm 0,32$ доби; $p < 0,01$) та гіперемія ротової частини глотки ($3,4 \pm 0,11$ доби проти $4,2 \pm 0,2$ доби; $p < 0,05$) вірогідно швидше зникали у групі хворих, у лікуванні яких був застосований Фурасол. У першій групі, де пацієнти протягом трьох діб від моменту госпіталізації застосовували Фурасол для місцевого лікування запальних явищ ротоглотки, зменшення болю у горлі відбувалось вірогідно швидше порівняно із хворими другої групи (малюнок).

Як видно з малюнку, застосування Фурасолу протягом перших двох діб сприяло зникненню больових відчуттів у горлі у більшості хворих першої групи – $57,5 \pm 7,04\%$ порівняно з пацієнтами другої групи – $30,43 \pm 8,4\%$ ($p < 0,05$).

Виникнення больових відчуттів у горлі при грипі часто пов'язане із постійним надсадним сухим кашлем, який є проявом трахеїту. Адже саме в трахеї відбувається первинна реплікація збудника, оскільки він є тропним до клітин циліндричного епітелію. Під впливом вірусу розвивається дегенерація в ядрах та цитоплазмі уражених епітеліоцитів, що закінчується некрозом клітин. Такий розвиток подій призводить до розмноження та інвазії бактерій у слизову оболонку носоглотки, що посилює запальні та алергічні реакції.

Окрім того, механічне подразнення слизової оболонки ротоглотки постійними кашльовими поштовхами призводить до мікротравматизації слизової оболонки з наступним розвитком відчуття «дряпання», «подразнення» та болю в горлі [9, 14]. Фурасол забезпечує виражений етіотропний вплив, володіючи широким спектром протимікробної дії проти *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, а також *Candida albicans* [1, 8, 17]. Місцеве використання Фурасолу має виражений протинабряковий ефект за рахунок гіпертонічного розчину натрію хлориду у складі препарату. Зменшення набряку, у свою чергу, сприяє зменшенню болю.

Сорок сім хворих першої групи оцінили переносимість Фурасолу на «добре», 2 – на «задовільно», проте необхідності у відміні препарату не було.

Було проведено оцінювання показників клітинного імунітету – абсолютної кількості деяких субпопуляцій лімфоцитів, зокрема лімфоцитів із активізаційними маркерами імунозалежного запалення (CD22, CD3, CD4, CD8) та Fas-залежного програмованого апоптозу (CD95).

У хворих першої групи, які отримували у комплексному лікуванні Ремавір, на 5–6-у добу лікування спостерігалась мобілізація клітинних факторів імунітету на тлі вірусного інфекційного процесу, про що свідчить вірогідне збільшення як абсолютної кількості лімфоцитів, так і окремих субпопуляцій (табл. 3). Так, загальна кількість лімфоцитів збільшилася з $1,16 \pm 0,05$ Г/л до $1,68 \pm 0,09$ Г/л

($p < 0,01$), CD22⁺-лімфоцитів – з $0,26 \pm 0,01$ Г/л до $0,37 \pm 0,03$ Г/л ($p < 0,05$), CD3⁺-лімфоцитів – з $0,68 \pm 0,03$ Г/л до $0,94 \pm 0,06$ Г/л ($p < 0,01$), CD4⁺-лімфоцитів – з $0,41 \pm 0,03$ Г/л до $0,49 \pm 0,03$ Г/л ($p < 0,05$), CD8⁺-лімфоцитів – з $0,28 \pm 0,02$ Г/л до $0,38 \pm 0,03$ Г/л ($p = 0,05$). Значуща динаміка у ході лікування Ремавіром абсолютної кількості CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів не спричинила вірогідної відмінності імунорегуляторного індексу під час госпіталізації порівняно з 5–6-м днем лікування ($p > 0,05$).

У хворих першої групи, які отримували Ремавір, під час лікування спостерігалась активація механізмів «раннього» та «субраннього» імунозалежного запалення, свідченням чого є збільшення на 5–6-й день абсолютної кількості CD71⁺ та CD25⁺-лімфоцитів, чого не виявлено у хворих другої групи, які не отримували Ремавіру. Кількість CD71⁺-лімфоцитів зросла з $0,22 \pm 0,01$ Г/л до $0,32 \pm 0,02$ Г/л ($p < 0,01$), а CD25⁺-лімфоцитів – з $0,29 \pm 0,01$ Г/л до $0,39 \pm 0,03$ Г/л ($p < 0,05$). Також у хворих цієї групи виявлено вірогідне збільшення абсолютної кількості CD95⁺-лімфоцитів (з $0,27 \pm 0,01$ Г/л до $0,41 \pm 0,02$ Г/л; $p < 0,01$), що є відображенням активації процесів Fas-залежного програмованого апоптозу.

Можна вважати, що виявлені нами зміни аналізованих імунологічних показників пацієнтів першої групи, які отримували у комплексному лікуванні грипу Ремавір, значною мірою характеризують позитивну динаміку клітинного імунітету і сприяють успішному завершенню інфекційного процесу, оскільки саме у хворих цієї групи ми спостерігали швидше зникнення симптомів і ознак інтоксикації та скоріше одужання (див. табл. 1).

Подібної динаміки абсолютної кількості субпопуляції лейкоцитів не спостерігали у хворих другої групи, які не отримували Ремавіру, за винятком збільшення кількості лімфоцитів із маркером «пізнього» імунозалежного запалення – CD HLA-DR. Кількість CD HLA-DR⁺-лімфоцитів до лікування становила $0,30 \pm 0,02$ Г/л, тоді як на 5–6-й день – $0,39 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Також у хворих цієї групи виявлено вірогідне збільшення імунорегуляторного індексу – з $1,33 \pm 0,03$ до $1,56 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). Пояснення цього феномену потребує подальших досліджень.

У першій групі переносимість Ремавіру була оцінена як «добра» 46 пацієнтами, як «задовільна» – 3 хворими з огляду на виникнення явищ дискомфорту в ділянці епігастрії після вживання препарату. Проте повторне пояснення лікуючим лікарем даним пацієнтам правил належного застосування препарату «після їжі» усунуло дані симптоми та дозволило їм завершити курс лікування.

ВИСНОВКИ

1. Використання препарату Ремавір, розпочате у перші дві доби від початку хвороби, у пацієнтів із середньотяжким перебігом грипу сприяло вірогідно швидшому зменшенню симптомів та ознак інтоксикаційного синдрому порівняно з пацієнтами, які отримували базисну терапію.
2. У хворих, які отримували Фурасол для лікування місцевих запальних явищ ротоглотки, вірогідно швидше зникали біль у горлі та гіперемія ротової частини глотки.
3. У хворих, які отримували у комплексному лікуванні Ремавір, на 5–6-у добу лікування спостерігалась активація механізмів «раннього» та «субраннього» імунозалежного запалення (вірогідне збільшення абсолютної кількості CD71⁺ та CD25⁺-лімфоцитів), а також процесів Fas-залежного програмованого апоптозу (збільшення кількості CD95⁺-лімфоцитів), що на тлі стимуляції інших факторів клітинного імунітету (CD22⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів) сприяло швидшому зникненню симптомів і ознак інтоксикації та скорішому одужанню.

Грип атакує чи ГРВІ?

РЕМАВІР

протівірусний щит для всієї сім'ї!



- ✓ З ПЕРШОГО ПРИЙМАННЯ ЗУПИНЯЄ РОЗМНОЖЕННЯ ВІРУСУ!
- ✓ УСУВАЄ ОСНОВНІ СИМПТОМИ:
ГАРЯЧКУ, БІЛЬ ГОЛОВИ, М'ЯЗІВ, ГОРЛА, НЕЖИТЬ, КАШЕЛЬ та ін.
- ✓ ПРИСКОРЮЄ ОДУЖАННЯ, ЗАПОБИГАЄ ЗАРАЖЕННЮ ТА ПОШИРЕННЮ ІНФЕКЦІЇ!

ЗАСІБ ВИБОРУ ПРИ ВІДСУТНОСТІ ЧИ ПРОТИПОКАЗАХ ДО ВАКЦИНАЦІЇ

БЕЗПЕЧНИЙ У ЗАСТОСУВАННІ У ДОРОСЛИХ І ДІТЕЙ

РЕМАВІР – ЕФЕКТИВНИЙ ПРОТІВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ, СПЕЦИФІЧНЕ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ГРИПУ ТА ГРВІ



Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник АТ «Олайнфарм», Латвія. Р.П. UA/3777/02/01 від 11.05.2011, UA/3777/03/01 від 19.08.2014., UA/3777/01/01 від 20.08.2015 р.



Діюча речовина: римантадин; **Форми випуску:** порошки дитячі 20мг. №15; таблетки 50 мг № 20; капсули 100мг № 101 № 30. **Показання.** Враховуючи, що римантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки, має виражену протівірусну активність, ефективний по відношенню до вірусів грипу типу А2, а також виявляє антитоксичну дію при грипі, викликаному вірусом типу В, показане раннє лікування препаратом Ремавір захворювань, викликаних вірусами грипу типу А у дорослих та дітей віком від 1 року (порошки 20мг) з 10 років (таблетки 50мг та капсули 100 мг). Профілактика грипу типу А під час епідемії у дорослих і дітей віком від 10 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до римантадину, похідних групи адамантану або до допоміжних речовин препарату. Гострі захворювання печінки, гострі та хронічні захворювання нирок, тиреотоксикоз. Порошки 20мг. містять аспартам, тому протипоказані хворим на фенілкетонурію. Парацетамол та ацетилсаліцилова кислота зменшують ефективність римантадину. **Побічні реакції.** Класифікація побічних реакцій за частотою розвитку: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$). **Часто:** диспепсія (нудота, блювання), безсоння, **Нечасто:** біль у животі, діарея, порушення травлення, сухість у роті, втрата апетиту; порушення концентрації уваги, запаморочення, головний біль, підвищена втомлюваність, тремор, галюцинації, судороги, сплутаність свідомості, атаксія (порушення координації рухів), сонливість, підвищене збудження, депресія, ейфорія, гіперкінез (спонтанні рухи), зміна/втрата смаку, паросмія, аритмія, тахікардія, артеріальна гіпертензія, церебродинамічні розлади, синкопе, галакторея, шум/дзвін у вухах, кашель, задишка, бронхоспазм, можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, зуд, кропив'янку, загострення супутніх хронічних захворювань, підвищена втомлюваність. Зазвичай препарат добре переноситься і побічні ефекти зникають після завершення прийому препарату. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Ремавір.

Возможности этиотропной терапии гриппа

А.Н. Зинчук, Е.А. Зубач, Н.В. Маритчак, А.С. Кульчицкая-Костик, Т.И. Александян

В статье представлены данные о результатах применения препаратов Ремавир и Фурасол в комплексном лечении больных гриппом.

Цель исследования: изучение эффективности препарата Ремавир (ремантадина гидрохлорид) при гриппе в качестве этиотропной терапии, а также изучение эффективности применения препарата Фурасол для местной терапии воспалительного процесса ротоглотки при гриппе.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 79 пациентов со среднетяжелым течением гриппа, которые проходили стационарное лечение во Львовской областной инфекционной клинической больнице в течение двух эпидемических сезонов: 2015–2016 и 2016–2017 годов. Больные были разделены на две группы. В состав первой группы вошли 49 больных гриппом, получавших в качестве этиотропной терапии Ремавир и Фурасол. В состав второй группы вошли 30 больных гриппом, в комплексе лечения которых применяли общепринятые схемы патогенетической терапии (антипиретики, дезинтоксикационная терапия) без применения средств этиотропной терапии и средств для местной терапии воспалительных явлений ротоглотки.

Результаты. В первой группе достоверно быстрее исчезали проявления интоксикационного синдрома, уменьшение боли в горле происходило достоверно быстрее по сравнению с больными второй группы. Изменения иммунологических показателей пациентов первой группы, получавших в комплексном лечении гриппа Ремавир, в значительной степени характеризуют положительную динамику клеточного иммунитета и способствуют успешному завершению инфекционного процесса.

Заключение. У больных, получавших в комплексном лечении Ремавир, на 5–6-е сутки лечения наблюдалась активация механизмов «раннего» и «субраннего» иммунозависимого воспаления, а также процессов Fas-зависимого программируемого апоптоза, что на фоне стимуляции других факторов клеточного иммунитета способствовало быстрому исчезновению симптомов, признаков интоксикации и скорейшему выздоровлению.

Ключевые слова: грипп, Ремавир, Фурасол, субпопуляции лимфоцитов, активационные маркеры.

Potential for etiotropic treatment of influenza

A.N. Zinchuk, E.A. Zubach, N.V. Maritchak, A.S. Kulchitskaya-Kostik, T.I. Alexanyan

The article presents data on the results of the use of Remavir and Furasol in the complex treatment of influenza patients.

The objective: was to study the efficacy of Remavir (remantadine hydrochloride) in influenza as etiotropic therapy, as well as to study the efficacy of using Furasol for local therapy of the oropharyngeal inflammatory process in influenza.

Materials and methods. Seventy-nine patients with a moderate-to-severe course of influenza who underwent in-patient treatment at the Lviv Oblast Infectious Clinical Hospital during the two epidemic seasons 2015–2016 and 2016–2017 were under observation. The patients were divided into two groups. The first group consisted of 49 patients with influenza who received Remavir and Furasol as etiotropic therapy. The second group consisted of 30 patients with influenza, in the complex treatment of which conventional methods of pathogenetic therapy (antipyretic drugs, detoxification therapy) were used, without the use of etiotropic therapy and means for topical treatment of inflammatory phenomena of the oropharynx.

Results. In the first group, the manifestations of intoxication syndrome were reliably faster, the pain in the throat decreased reliably faster than in the second group. The changes in the immunological parameters of the patients of the first group, who received in the complex treatment of the Remavir flu, largely characterize the positive dynamics of cellular immunity and contribute to the successful completion of the infectious process.

The conclusion. In patients receiving complex treatment of Remavir, on the 5th–6th day of treatment, activation of the mechanisms of the «early» and «subliminal» immune-dependent inflammation, as well as the processes of Fas-dependent programmable apoptosis, was observed, which, in response to stimulation of other factors of cellular immunity, facilitated rapid disappearance symptoms, signs of intoxication and speedy recovery.

Key words: influenza, Remavir, Furasol, subpopulations of lymphocytes, activating markers.

Сведения об авторах

Зинчук Александр Николаевич – Кафедра инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 192-75-05. E-mail: olz.email@gmail.com

Зубач Елена Александровна – Кафедра инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 730-51-53. E-mail: dr_zubach@i.ua

Маритчак Наталья Васильевна – Иммунологическая лаборатория Регионального центра аллергологии и клинической иммунологии, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел.: (067) 453-87-24. E-mail: lanamaritas@gmail.com

Кульчицкая-Костик Анна Степановна – Иммунологическая лаборатория Регионального центра аллергологии и клинической иммунологии, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69б; тел.: (067) 197-03-31. E-mail: hanna12.02.1995@gmail.com

Александян Тамила Ивановна – Львовская областная инфекционная клиническая больница, 79000, г. Львов, ул. Пекарская, 54; тел.: (067) 740-68-71. E-mail: tamila.aleksanyan@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биль Б.Н. Оценка эффективности лечения препаратом Фурасол острых и хронических заболеваний горла разной этиологии / Б.Н. Биль // Оториноларингология. Восточная Европа. – № 3 (20). – 2015. – С. 7–13.
2. Бойко Л.З. Щодо прогнозу захворюваності на грип та ГРВІ в епідемічний сезон 2017–2018 років / http://www.ses.lviv.ua/novyny/2017/serpen/shchodo-prohnozu-zakhvoryuvanosti-na-hryp-ta-hrvi-v-epidemichnyy-sezon-2017-2018-rokiv
3. Волобуєва О.В. Терапевтична ефективність ремавіру у хворих на грип А / О.В. Волобуєва, Т.І. Лядова, Т.В. Севастьянова, С.О. Собко // Вестник Харьковського Національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія медицина. – 2010. – № 20 (918). – С. 16–22.
4. Господарський І.Я. Етіотропна терапія хворих на грип за умови сукупного імунодефіциту / І.Я. Господарський, М.Т. Ковальчук, Х.О. Господарська // Імунологія та алергологія. – 2007. – № 4. – С. 95–96.
5. Господарський І.Я. Проблема сучасного призначення протівірусної терапії у хворих на грип за умови сукупного хронічного обструктивного захворювання легень / І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська // Сімейна медицина. – 2016. – № 1. – С. 25–29.
6. Зінчук О.М. Особливості ранньої діагностики, етіотропної терапії та хіміопрофілактики грипу / О.М. Зінчук, О.О. Зубач // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 85–89.
7. Іванченко Н.О. Захворюваність на грип у Львівській області в епідсезоні 2015–2016 року / Н.О. Іванченко, О.Я. Баворовська // Актуальні інфекційні захворювання. Особливості захворювання легень / І.Я. Господарський, Н.І. Рега, Х.О. Господарська // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю. – Київ, 2016. – С. 60–61.
8. Квашніна Л.В. Клінічний досвід використання препарату «Фурасол» (ополіскувач, порошок) виробництва АТ «Олайнфарм/JSC «Olainfarm» (Латвія) в лікуванні загострень хронічного тонзиліту та/або фарингіту в дітей / Л.В. Квашніна, В.П. Родіонов // Пе-

- ринологія і педіатрія. 2015. – № 2 (62). – С. 52–55.
9. Клінічна імунологія та алергологія / О.М. Біловол., П.Г. Кравчун, В.Д. Бабджан та ін. – Х.: «Гриф», 2011. – 550 с.
10. Крамарьов С.О. Досвід застосування препарату ремантадин при лікуванні дітей з грипом та гострими респіраторними інфекціями, що супроводжуються грипоподібним синдромом / С.О. Крамарьов, В.В. Євтушенко, Л.О. Палатна // Семейная медицина. – 2015. – № 5 (61). – С. 195–198.
11. Лукашук Л. Грип та ГРВІ: уроки епідемії-2016 // Ваше здоров'я. <http://www.vz.kiev.ua/grup-ta-grvi-uroky-epidemi-2016>
12. Малий В.П. Грип сезонний і пандемічний / В.П. Малий. – Київ, 2017. – 63 с.
13. Малий В.П. Протівірусна терапія хворих на грип типу А / В.П. Малий // Семейная медицина. – 2017. – № 1. – С. 46–51. – Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2017_1_11
14. Мороз Л.В. Инфекционные болезни. Фармакотерапия / Л.В. Мороз, А.П. Коробко, О.С. Андросова [и др.]. – Киев, 2011. – 442 с.
15. Наказ департаменту охрони здоров'я ЛОДА № 792 від 18.10.2017 "Про підготовку до роботи в період епідемічного підйому захворюваності на грип та ГРВІ" <http://www.health-loda.gov.ua/files/792%2018.10.2017.pdf>
16. Новейшие технологии в генодиагностике: полимеразная цепная реакция в реальном времени (Real-Time PCR) / А.Н. Екимов, Г.А. Шипулин, Е.Г. Бочкарев [и др.] // Вестник последипломного медицинского образования. – 2001. – № 3. – С. 4–8.
17. Пухлик С.М. Оценка применения препарата Фурасол при заболеваниях глотки / С.М. Пухлик, И.К. Тагунова // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2016. – № 1 (22). – С. 141–151.
18. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A.E. Fiore, A. Fry, D. Sha [et al.] // MMWR Recomm. Rep. – 2011. – V. 60, N 1. – P. 1–24.
19. Bennett J.E. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. 8th Edition. – 2015. – P. 2000–2023.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Flu symptoms and complications. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/flu/consumer/symptoms.htm>. Accessed: July 28, 2017.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Accessed: January 9, 2018.
22. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1) pdm09 virus, Denmark, 2014 / Ramona Trebbien, Svend Stenvang Pedersen, Kristine Vorborg [et al.] // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22, N 3. – P. 30445.
23. Neuraminidase inhibitor resistance in influenza viruses and laboratory testing methods. / H.T. Nguyen, A.M. Fry, L.V. Gubareva // Antivir. Ther. – 2012. – Vol. 17 (1 Pt B) – P. 159–173. 10.3851/IMP2067.
24. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza viruses (A/H1N1) in EU and EFTA countries: an update / B. Ciancio, K. Fernandez de la Hoz K, P. Kreidl [et al.] // Euro Surveill. – 2008; 13:8032.
25. Seasonal influenza in adults and children – diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America / S.A. Harper, J.S. Bradley, J.A. Englund [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 200. – Vol. 48, N 8. – P. 1003–1032. doi: 10.1086/598513.
26. The epidemiology and spread of drug resistant human influenza viruses / A.C. Hurt // Curr. Opin. Virol. – 2014. – Vol. 8. – P. 22–29. 10.1016/j.coviro.2014.04.009.

Статья поступила в редакцию 09.02.2018