

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Український центр наукової медичної інформації
і патентно-ліцензійної роботи**

"УЗГОДЖЕНО"

**Директор департаменту
організації та розвитку медичної
допомоги населенню МОЗ України**



Р.О.МОІСЕЄНКО

2006 р.

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГРИП ТА ІНШІ ГОСТРІ
РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ**

(Методичні рекомендації)

Київ – 2006

Установи-розробники:

Буковинський державний медичний університет МОЗ України

Тернопільський державний медичний університет МОЗ України

Укладачі:

к. мед.н., доцент В.Д. Москалюк (03722) 53-89-96

д.мед.н., професор М.А. Андрейчин (0352) 52-47-25

к.мед.н., доцент В.О. Качор (0352) 25-19-66

Рецензент:

д.мед.н., професор Б.М. Дикий

Голова проблемної комісії "Інфекційні та паразитарні хвороби" МОЗ та АМН

України д.мед.н., професор В.П. Малий

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

IgM – імуноглобуліни класу M

IgA – імуноглобуліни класу A

IgG – імуноглобуліни класу G

IgE – імуноглобулін E

ІФ – інтерферони

α -ІФ – інтерферон альфа

β -ІФ – інтерферон бета

γ -ІФ – інтерферон гамма

МФ – макрофаги

НФ – нейтрофіли

ІЛ-1 – інтерлейкін-1

ФНПа – фактор некрозу пухлин альфа

РНК – рибонуклеїнова кислота

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ВСТУП

Грип та інші ГРВІ – це найбільш поширені інфекційні хвороби в Україні, на які щорічно хворіє від 10 до 25 % населення, а в роки великих епідемій цей показник може сягати 90 %. На частку ГРВІ припадає від 60 до 96 % від усіх зареєстрованих інфекційних захворювань.

Грип посідає друге місце у структурі інфекційної захворюваності, поступаючись лише сумі гострих інфекцій дихальних шляхів іншої етіології.

На сьогодні, грипу відводиться перше місце як проблемі, що не має радикального вирішення. Це пов'язано, перш за все, з генетичними ресурсами самого вірусу. ГРВІ часто виникають на тлі імунodefіцитних станів і мають найвагоміший вплив на здоров'я людей. Для них характерна чітка зимово-весняна сезонність.

Віруси грипу, уражуючи різні органи і системи, в середньому у 5 % випадків спричиняють тяжкі гіпертоксичні форми. Практично усі епідемії грипу супроводжуються розвитком ускладнень у вигляді пневмонії, менінгіту, менінгоенцефаліту, гострої серцево-судинної недостатності та ін. У «грипозні» сезони підвищується показник смертності населення, особливо у групах ризику. Небезпека захворювання ускладнюється тим, що вірус грипу здатний пригнічувати імунні реакції організму і цим самим посилювати тяжкість хронічних захворювань, зумовлюючи їх декомпенсацію.

Значні труднощі становить лікування хворих на ГРВІ. Для цього переважно використовуються патогенетичні та симптоматичні засоби, оскільки можливості етіотропної терапії обмежені.

Переважає більшість пацієнтів лікується в амбулаторних умовах. Госпіталізації підлягають тільки хворі з тяжким перебігом недуги, особливо за наявності тяжкої супутньої патології.

Пропоновані методичні рекомендації сприятимуть удосконаленню лікування хворих на грип та інші ГРВІ. Вони підготовлені для лікарів-інфекціоністів, дільничних і сімейних лікарів, лікарів-інтернів та інших фахівців.

Методичні рекомендації підготовлені на основі власного досвіду авторів, результатів проведених наукових досліджень та узагальнення досвіду інших науковців з лікування ГРВІ. Аналогічні рекомендації в Україні раніше не видавались.

ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ

Приступаючи до лікування хворих на грип та інші ГРВІ, лікар повинен дотримуватись таких настанов:

1. Хворому треба запропонувати ліжковий режим. Задовільний вигляд і добре загальне самопочуття на початку хвороби не завжди відповідають тяжкості хвороби. Порушення ліжкового режиму може різко загострити інфекційний процес, погіршити перебіг хвороби, а також сприяти "розсіюванню" вірусів.
2. Повноцінне, багате на вітаміни харчування і тепле пиття сприяє успішному лікуванню. Їжа повинна бути такою, що легко засвоюється, з великою кількістю овочів і фруктів. Необхідно пам'ятати наступну обставину: енергетичні витрати у хворих на вірусні інфекції суттєво не змінюються, але потреба у вітамінах буває значно більшою, ніж у здорових.
3. Оскільки грип та інші ГРВІ небезпечні не самі по собі, а у зв'язку з можливими ускладненнями, необхідно призначити індивідуалізоване комплексне лікування із врахуванням преморбідного стану організму, надаючи перевагу найбільш ефективним противірусним і патогенетичним засобам.
4. Антибіотики і сульфаніламідні не тільки не володіють антивірусною активністю, але й пригнічують імунну систему, спричиняють розвиток дисбіозу та алергічних реакцій. Тому застосування цих препаратів обмежене конкретними клінічними показаннями.
5. Гарячку у хворих треба розглядати насамперед як важливу захисну реакцію організму, що склалась у процесі еволюції. Тому шаблонне

призначення жарознижувальних препаратів може принести пацієнту шкоду, іноді непоправну.

На фоні загальноприйнятої терапії грипу та інших ГРВІ (нестероїдних протизапальних, муколітичних, антигістамінних та інших препаратів) ми апробували інгаляції лаферону в дозі 500 тис. МО 1 раз на день впродовж перших 3-х діб хвороби.

Вищевказану дозу лаферону отримували шляхом розведення ампули з 1 000 000 МО лаферону в 5 мл дистильованої або кип'яченої, охолодженої до кімнатної температури, води. У 2,5 мл цього розчину міститься 500 тис. МО лаферону. Для проведення інгаляцій можна використовувати інгалятори будь-якого типу (наприклад "Харків-69" з електропідігрівачем) або компресорний небулайзер "Бореал", за допомогою якого можна створювати аерозоль необхідної дисперсності (крупнодисперсний, дрібнодисперсний).

Клінічне спостереження показало, що інгаляційне застосування лаферону при грипі та інших ГРВІ сприяє швидкому зникненню ознак хвороби, суттєвому зменшенню ендогенної інтоксикації та алергізації організму, нормалізації імунних зрушень. При цьому на 2,5-3 дні скорочується тривалість гарячки, на 3-4 дні зменшуються прояви інтоксикації (у вигляді недомогання, адинамії, зниження апетиту, рідше – болю у голові, у м'язах і очних яблуках тощо).

Інгаляційне застосування лаферону позитивно впливає на клітинну і гуморальну ланки імунітету, сприяючи ліквідації дисбалансу популяційного складу імунокомпетентних клітин, що виник внаслідок захворювання. Після інгаляцій лаферону настає нормалізація імунорегуляторного індексу (CD4/CD8), активізується індукція γ - і α -ІФ (у 2 і 1,6 рази відповідно), а також підвищується вміст сироваткового імуноглобуліну А.

На фоні лікування лафероном, у 84,6 % осіб нормалізувався рівень IgE у сироватці крові, що є показником алергізації організму. У групі порівняння у 79,3 % реконвалесцентів вміст IgE у сироватці крові ще залишався підвищеним.

Лаферон, практично, в усіх пацієнтів сприяв звільненню організму від вірусних антигенів у носових ходах уже в ранній реконвалесценції, на відміну від тих, котрі отримували тільки базисну терапію, де антигени вірусів продовжували визначатися ще у 44,8 % пацієнтів.

Необхідно відмітити, що в жодному випадку побічних клінічних ефектів на введення лаферону не розвивалося. Середня тривалість захворювання серед пацієнтів, які отримували лаферон, становила 5,8 дня, в контрольній групі – 8,4 дня.

Отже, інгаляції лафероном володіють вираженою лікувальною ефективністю при ГРВІ у дорослих і тому доцільно широко застосовувати в практичній роботі лікарів-інфекціоністів та інших фахівців.

Вивчено також дію **протефлазиду** у хворих на грип та інші ГРВІ. Протефлазид – це засіб, що містить флавоноїдні глікозиди, виділені з вітчизняних злакових рослин. Одна крапля препарату містить від 2 до 5мкг цих сполук.

Механізм фармакологічної дії протефлазиду пов'язаний з тим, що рослинні флавоноїдні глікозиди здатні пригнічувати фермент ДНК-полімерази в клітинах, інфікованих вірусами. Це призводить до зниження здатності або повного блокування реплікації вірусної ДНК і, як наслідок, припинення продукції нових вірусних частинок. Крім того, глікозиди протефлазиду збільшують продукцію ендогенних α - та γ -ІФ, підвищують неспецифічну резистентність організму до вірусних і бактерійних агентів, проявляють стимулювальний вплив на імунну систему, сприяючи цим ліквідації імунodefіциту. Хворі отримували його внутрішньо по 10 крапель, нанесених на грудочку цукру, 3 рази на день за годину після прийому їжі протягом 5 діб.

Завдяки такому впливу у хворих, які отримували протефлазид, спостерігалось скорочення тривалості болю голови, різі в очах, порівняно з хворими, які отримували базисну терапію. Відмічено також скорочення тривалості кашлю, нежитю, гарячки.

Такікардія зникала, в середньому, на 2-3-й день лікування, а у хворих, котрі отримували базисну терапію – на 7-8-й день.

Проведене лікування за допомогою протекфлазиду сприяло нормалізації показника Т-лімфоцитів CD3+ та співвідношення CD4/CD8-лімфоцитів. Спостерігалася тенденція до зростання числа Т-лімфоцитів-хелперів. У групі порівняння відмічалось зниження числа CD3+ і CD4+.

Хворі добре переносили препарат, побічних реакцій не виникало, ускладнень не розвивалося.

Таким чином, протекфлазид є також ефективним противірусним й імуномодулювальним засобом і може широко призначатися хворим на грип та інші ГРВІ. Однак, аерозольне застосування лаферону проявляє кращий лікувальний ефект.

Вивчено також вплив базисної терапії, аерозольного застосування лаферону та протекфлазиду на ендogenous інтоксикацію організму на основі визначення формалізованих інтегративних показників (лейкоцитарного індексу інтоксикації, запропонованого Я. Кальф-Каліфом; індексу зсуву лейкоцитів крові; лімфоцитарного індексу).

Аналіз зазначених показників засвідчив їх зростання в усіх хворих в період розпалу хвороби залежно від етіології та тяжкості захворювання. У реконвалесцентів після грипу А і В, котрі отримували базисну терапію, середні значення вказаних показників у період одужання мали незначну тенденцію до покращення, у реконвалесцентів після респіраторно-синцитіальної інфекції та аденовірусної інфекції – наближалися до нормальних показників.

У хворих, які отримували лаферон аерозольно, показники ендogenous інтоксикації в період одужання нормалізувалися, що свідчить про ефективність запропонованої терапії. У пацієнтів, котрі отримували протекфлазид, показники ендogenous інтоксикації ще залишалися дещо підвищеними.

ПРОТИВІРУСНА ХІМІОТЕРАПІЯ

З протівірусних протигрипозних засобів, зареєстрованих в Україні, часто застосовують ремантадин (α -метил-1-адамантил-метиламіна гідрохлорид). Він добре переноситься хворими, однак проявляє дію лише в перші три дні хвороби і тільки при грипі, спричиненому вірусом типу А. Механізм дії ремантадину пов'язаний з блокуванням поділу вірусу, а саме етапу взаємодії М-білка з ядерною мембраною, у зв'язку з чим рибонуклеопротейд не звільняється і не проникає в ядро клітини. У цьому плані реалізуються наступні властивості ремантадину: він володіє вираженою авідністю до ліпідів і легко зв'язується з мембранами. Але його не слід призначати дітям до 15 років, особам з хронічними захворюваннями печінки, нирок, при тиреотоксикозі, вагітності.

Пригнічує РНК і білки вірусів грипу також **оксолін** (1,2,3,4-тетрагідронафталіна дигідрат) – протівірусний засіб для місцевого застосування.

Інший препарат – **гропринозин** (комплекс інозину та солі 4-ацетомідобензойної кислоти з NN-диметиламіно-2-пропанолом у молекулярному співвідношенні 1:3) – володіє протівірусною та імуномодулювальною дією, суттєво покращує показники білкового обміну, підвищує вміст імуноглобулінів у сироватці крові, скорочує тривалість основних клінічних ознак грипу.

Встановлена висока ефективність препаратів групи «Колдрекс» (парацетамол 750 мг, фенілефдрин гідрохлорид 10 мг, аскорбінова кислота 60 мг) при простудних захворюваннях. Протигрипозний засіб **афлубін** (Gentiana D₁ 1 мл, Aconitum D₆ 10 мл, Brionia D₆ 10 мл, Ferrum phosphoricum D₁₂ 10 мл Acidum sacrolacticum D₁₂ 10 мл) проявляє пряму протівірусну та інтерфероностимулювальну активність і малотоксичність, однак він також не набув широкого застосування в практиці.

Ефективним проти вірусів грипу А і В є **арбідол-ленс** (етиловий ефір 6-бромкарбонової кислоти гідрохлорид, моногідрат). Володіє протівірусними,

інтерфероіндукуючими, імуномодулювальними та антиоксидантними властивостями.

Ефективний по відношенню до усіх вірусів грипу людини і пташиного грипу H5N1 новий противірусний засіб – **таміфлю (оселтамівір)**.

Тилорон (аміксин) (2,7-біс [2-діетиламіно-етокси]-флуоренона-9 дигідрохлорид – противірусний засіб та імуномодулятор, ефективний проти усіх збудників ГРВІ, сумісний з антибіотиками та іншими засобами традиційного лікування. Він у 2 рази скорочує строки видужання хворих на ГРВІ порівняно з пацієнтами, які отримували загальноприйняте лікування, значно зменшує частоту розвитку бактерійних ускладнень.

Активним також є **рибавірин** (1-бета-D-рибофуранозил-1,2,4-триазол-3-карбоксамід). Він діє на всі типи вірусів грипу, проте висока вартість обмежує його застосування в лікувальній практиці.

На стадії клінічних випробовувань знаходиться новий клас препаратів – інгібітори нейрамінідази вірусу, одним з представників яких є – **занамівір** (5-(ацетиламіно)-4-[(аміноімінометил)-аміно]-2,6-ангідридо-3,4,5-тридеокси-D гліцери-D-галактонон-2-енонова кислота. Цей засіб показав добру дію за відсутності побічних ефектів в експерименті. Однак він потребує подальшого вивчення.

У таблиці 1 наведено основні противірусні хіміопрепарати, що використовуються для лікування хворих на грип та інші ГРВІ.

Таблиця 1

Основні протівірусні хіміотерапевтичні препарати

Препарат	Лікарська форма	Спектр протівірусної і біологічної активності	Спосіб застосування та дози	Протипоказання
Ремантадин	Таблетки по 0,05 г	Протівірусний засіб щодо вірусів грипу А, антитоксична дія при грипі В	У 1-й день хвороби по 100 мг 3 рази на день після їди, у 2-й і 3-й день – по 100 мг 1 раз на день. У 1-й день хвороби можливий одноразовий прийом у дозі 300 мг	Гострі захворювання печінки і нирок, вагітність, тиреотоксикоз
Оксолін	Мазь	Володіє віруліцидною активністю	0,25-0,5 % мазь, змазують слизові оболонки носа 2-3 рази на день впродовж 3-4 днів	Не встановлені
Гропринозин	Таблетки по 500 мг	Проявляє помітну протівірусну та імуностимулювальну активність	50 мг/кг на добу 3 рази на день після прийому їжі протягом 5 днів	Ниркова недостатність, подагра, епілепсія, автоімунні захворювання, вагітність, лактація, сечокам'яна хвороба
Колдрекс	Таблетки	Полегшує біль голови, озноб, закладення носа, біль у горлі	Внутрішньо по 2 таблетки до 4 разів на день	Захворювання печінки, нирок, гіпертрофія щитоподібної залози, цукровий діабет

Афлубін	Краплі для перорально-го прийому у флаконах	Ліквідує озноб, нормалізує температуру, позбавляє від запалення верхніх дихальних шляхів, нежиті, кашлю, перешкоджає розвитку ускладнень після грипу та ін.	У 1-2-й день хвороби по 8-10 крапель від 3 до 8 разів на день; на 3-7 день – по 10 крапель 3 рази на день	Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів
Арбідол-ленс	Таблетки по 0,1 г	Пригнічує адсорбцію та проникнення вірусу до клітини	По 0,2 г (2 таблетки) до їди 3 рази на день 3-5 діб, при пневмонії по 0,2 г 1 раз на тиждень 3-4 тижні	Індивідуальна несприйнятливість, захворювання серцево-судинної системи, печінки, нирок
Таміфлю (оселтамівір)	Капсули по 75 мг	Блокує активну зону нейрамінідази, призупиняє розповсюдження вірусу та інфікування інших клітин організму і подальше виділення токсинів, що обумовлюють тяжкі ознаки грипу	По 1 капсулі 2 рази на день, 5 діб	Індивідуальна несприйнятливість. Дітям до 12 років
Тилорон (аміксин)	Таблетки по 125 мг	Стимулює утворення α -, β -, γ -ІФ	По 125 мг на день протягом 2 діб, надалі – 125 мг через день, 5 діб	Вагітність, лактація, діти до 7 років, індивідуальна несприйнятливість

Рибавірин	Таблетки	Порушує початкову стадію вірусної реплікації за рахунок гальмування синтезу вірусних нуклеїнових кислот	600-800 мг/добу в 3-4 прийоми, після їди, 5-7 днів (дорослим)	Підвищена чутливість, тяжкі захворювання печінки, нирок, тиреотоксикоз, вагітність, лактація
Занамівір	Порошок для інгаляцій	Пригнічує нейрамінідазу вірусів грипу А і В, порушує їх агрегацію і вихід з клітин	2 інгаляції по 5 мг/добу; у перший день лікування інтервал між інгаляціями повинен бути не більше 2 год; в наступні дні – інтервал 12 год. Курс 5 днів. Початок лікування не пізніше 2-го дня хвороби	Підвищена чутливість до занамівіру. Діти до 12 років
Протефлазид	Екстракт спиртовий рідкий	Пригнічує вірусоспецифічні ферменти тимідинкіназу і ДНК-полімеразу у вірусоінфікованих клітинах, що призводить до повного блокування реплікації вірусних білків	По 10 крапель, нанесених на грудочку цукру 3 рази на день впродовж 5-10 днів	Гостра нирково-печінкова недостатність з анурією та енцефалопатією, алергози

ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЯ

Перспективним у лікуванні хворих на ГРВІ є застосування ІФ. Зацікавленість до ІФ у теперішній час значно зросла.

Встановлено, що як природні, так і отримані мікробним синтезом ІФ володіють значним терапевтичним потенціалом й здатні захищати клітини та організм людини в цілому від ряду поширених вірусних інфекцій. Система ІФ значно випереджає відповідь імунної системи.

Функції ІФ дуже різні. Однією із найбільш важливих є антивірусна, яка здійснюється шляхом стимуляції вироблення антивірусних білків у інтактних клітинах, що забезпечує в них розвиток так званого антивірусного стану. ІФ володіють також імуномодулювальними властивостями.

Система ІФ включає більше 20 різновидів білків. Розрізняють два типи ІФ. До 1-го типу відносять α -ІФ та β -ІФ, до 2-го – γ -ІФ. ІФ 1-го типу є одними з перших природних бар'єрів на шляху інфекції, причому α -ІФ проявляє системну дію, а β -ІФ у випадку вироблення його фібробластами – переважно місцеву. α -ІФ стимулює фагоцитоз МФ і НФ, активує продукцію в них вільних форм O_2 , підвищуючи тим самим цитотоксичність клітин, збільшує синтез у фагоцитах ІЛ-1 і ФНП.

Встановлено, що всі клітини організму, в тій чи іншій мірі, здатні виробляти ІФ. Найбільш сильними продуцентами ІФ є імунокомпетентні клітини. Система ІФ не має ні спеціалізованих клітин, ні спеціалізованих органів, так як кожна клітина може бути заражена вірусом і повинна мати систему розпізнавання і елімінації чужорідної генетичної інформації.

Основними продуцентами α -ІФ є В-лімфоцити, МФ і моноцити, а β -ІФ – фібробласти і клітини епітеліоїдного типу. Синтез ІФ 1-го типу стимулюють віруси, бактерії, їх антигени та ін.

Особливістю γ -ІФ є широкий спектр його імунотропної дії. Він активує Т-лімфоцити, в тому числі Т-хелпери, що стимулюють антитілоутворення, і Т-хелпери, які стимулюють дозрівання натуральних кілерів, а також деяких субпопуляцій В-клітин.

Недавно встановлено, що противірусний ефект ІФ пов'язаний не з їх прямою дією на віруси, а із зміною обмінних процесів у клітинах. Після

з'єднання молекул ІФ з рецепторами на поверхні клітин відбувається дерепресія, активація групи генів, локалізованих у людини в 21-й хромосомі. Цей процес супроводжується формуванням 12 нових внутрішньоклітинних білків, які відсутні у клітинах, що не піддались дії ІФ. Внаслідок цього зростає синтез нових ферментів – олігоаденілатсинтетази і латентної ендонуклеази, активізація яких призводить до пригнічення синтезу вірусних білків.

Таким чином, під дією ІФ у клітині синтезуються два ферменти, один з яких гальмує синтез вірусних білків, інший розщеплює вірусні РНК, що утворилися. У результаті цього нові вірусні частинки або взагалі не формуються, або їх число зменшується в багато десятків або сотень разів.

Якщо головною функцією імунної системи є контроль за білковою сталістю багатоклітинних популяцій, то системі ІФ належить провідне значення у нагляді за генетичною сталістю організму. В нормі виділяють три варіанти інтерференової активності лейкоцитів: сильні (більше 128 МО/мл), середні (32-64 МО/мл) і слабкі (менше 16 МО/мл) продуценти ІФ. У більшості здорових осіб відмічена сильна або середня здатність до його продукції. При цьому у 75 % здорових людей сироватковий ІФ не виявляється, у решти – його вміст не перевищує 4-8 МО/мл.

Гострі вірусні інфекції в більшості випадків супроводжуються значним підвищенням рівня циркулюючого ІФ з перших годин захворювання. Паралельно відбувається активація ІФ-залежних внутрішньоклітинних противірусних механізмів та імунних реакцій. У 2/3 випадків гострих вірусних захворювань спостерігається розвиток противірусного стану клітин, що встановлюється впродовж перших 1-4 днів захворювання. Разом з тим, знижується продукція α -, β - і γ -ІФ при відповідній індукції лімфоцитів. У цілому, від швидкості включення системи ІФ у процес противірусного захисту організму залежить перебіг і завершення хвороби. Запізніла або знижена продукція ендогенного ІФ може призвести до хронізації захворювання або до злоякісного прогресування вірусної інфекції, аж до летального наслідку.

Короткочасне застосування ІФ у вигляді інгаляцій протягом 2-3 днів полегшує перебіг грипу та інших ГРВІ, але ні в якому випадку не у вигляді ін'єкцій, так як ІФ самі здатні спровокувати грипозподібний синдром.

Самим доступним і дешевим є вітчизняний препарат ІФ – **лаферон**. Він проявляє досить виражену протівірусну та імуномодулювальну дію. Протипоказання при ендоназальному та інгаляційному введенні лаферону не встановлені.

Найбільш оптимальним способом реалізації віруліцидного ефекту лаферону є його інгаляційне введення.

Переваги цього методу такі:

- Швидке інтенсивне всмоктування лаферону за рахунок збільшення активної поверхні;
- депонування лаферону у підслизовому шарі, багатому на кровоносні та лімфатичні судини;
- створення високих концентрацій лаферону у вогнищі ураження;
- поступлення лікарського засобу безпосередньо до уражених клітин органу-мішені (ця обставина попереджує розсіювання препарату по всьому організму або перерозподіл його по інших органах і тканинах, наприклад, накопичення його в печінці або концентрація в нирках);
- різке зменшення втрати препарату *in vivo* за рахунок його метаболічної конверсії, як це спостерігається у відношенні ремантадину при «стандартному» пероральному способі його застосування;
- крім лікувальної дії лаферону, позитивний ефект на організм проявляє одночасна дихальна гімнастика (глибокий вдих і максимальний видих покращують крово- і лімфообіг, а відповідно, й інтенсифікацію обміну речовин у тканинах).

При будь-якому серологічному варіанті грипу та інших ГРВІ ефективним є людський **лейкоцитарний ІФ**. Проте дороговизна і небезпека інфікування, ряд побічних реакцій (для його виробництва використовують донорську кров,

яка може бути інфекційними агентами, що незавжди виявляються в контрольних лабораторіях), обмежують його призначення.

ІНДУКТОРИ СИНТЕЗУ ІНТЕРФЕРОНІВ

Сучасним і перспективним у клінічній практиці є застосування препаратів, які самі володіють як широким спектром протівірусної активності, так і стимулюють синтез ІФ в організмі.

При багатьох захворюваннях застосування індукторів ІФ має ряд переваг перед введенням екзогенних ІФ. Індуктори стимулюють вироблення власних ІФ, які не володіють чужорідною антигенністю. При цьому їх синтез знаходиться під контролем ІФ і білків-репресорів й не досягає рівня, здатного проявляти негативну дію. Однією із властивостей індукторів ІФ є формування стійкої неспецифічної резистентності організму впродовж тривалого часу після їх введення. До цих засобів відносяться **амізон**, **циклоферон** та ін.

Досить ефективним індуктором ІФ, а також жарознижувальним засобом є **амізон**. Низька вартість, відсутність побічних реакцій сприяють широкому застосовуванню його для лікування хворих. На фоні прийому амізона ГРВІ перебігали значно легше, не супроводжувались розвитком бактерійних ускладнень. Протипоказання: підвищена чутливість до препаратів йоду, І триместр вагітності, діти у віці до 6 років.

Вивчено дію **циклоферону** при захворюваннях з бронхолегеневою патологією. Відмічено, що цей засіб індукує вироблення в організмі раннього α -ІФ, проявляє м'який імунотропний ефект, стимулюючи нейтрофіли периферичної крові, збільшує їх протизапальний потенціал і можливість до високої генерації активних форм кисню. Все це обґрунтовує показання до застосування його при грипі та інших ГРВІ. Протипоказання: вагітність, лактація, декомпенсований цироз печінки.

Цінною перевагою індукторів ІФ, порівняно з препаратами ІФ, є відсутність побічних ефектів і значно менша вартість лікування.

У таблиці 2 наведені індуктори ІФ, які мають найбільше практичне значення.

Таблиця 2

Індуктори інтерферонів

Препарат	Лікарська форма	Клітини - продуценти	Тип продукованих ІФ	Час максимальної відповіді (год)	Шлях введення
Низькомолекулярні					
Камедон (неовір, циклоферон)	Таблетки по 0,15	Т- клітини, нейтрофіли, макрофаги	Ранній α -ІФ	2 (циркуляція 24 год)	При неускладненому у грипі в 1-й день 4 таблетки одноразово і на 2, 4 і 6-й дні – по 2 таблетки
Високомолекулярні					
Ларіфан	Аерозоль	Т- клітини, нейтрофіли, макрофаги	Ранній α/β -ІФ	4-6 (циркуляція до 24 год)	Аерозоль щоденно, зовнішньо – мазь, 5-7 днів
Ридостин	Аерозоль	Т-клітини, В-клітини, нейтрофіли, макрофаги, фібробласти	Ті самі	4-8	Інтраназально –аерозоль 1-2 рази на день. Курс 5 днів
Амізон	Таблетки по 0,25	Т-клітини макрофаги, NK-клітини	Ті самі	4-6 (циркуляція до 24 год)	Всередину по 0,25-0,5 г 3-4 рази на день після їди. Курс 5-7 днів

ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНА ТЕРАПІЯ

На сьогодні відомо велику кількість імуномодуляторів. Однак їх більшість проходить лише лабораторне випробування, і тільки незначне число впроваджено у практику: дибазол, інозиплекс, левамізол, метилурацил, пентоксил, пірогенал, продигіозан, Т-активін, тималін, тимозин, тимоген). Механізм їхньої антивірусної дії опосередковується через продукцію ІФ (дибазол, продигіозан), стимуляцію Т-лімфоцитів (дибазол, інозиплекс,

левамизол, Т-активін, тималін, тимозин, тимоген), активацію фагоцитозу (левамизол, метилурацил, пентоксил, пірогенал, продигіозан), стимуляцію синтезу антитіл (метилурацил, пентоксил, пірогенал, продигіозан), стимуляцію продукції лімфокінів (Т-активін, тималін, тимозин, тимоген).

Клінічна практика показує, що потужними імуномодулювальними, дезінтоксикаційними та антиоксидантними властивостями володіє **поліоксидоній**. Препарат відновлює імунні реакції при імунодефіцитах, скорочує тривалість лікування, значно зменшує призначення антибіотиків, бронхоспазмолітиків, глюкокортикоїдів, проте він також не набув широкого застосування.

Таблиця 3

Основні імуномодулятори для лікування хворих на грип та інші ГРВІ

Препарат	Лікарська форма	Спектр протівірусної і біологічної активності	Спосіб застосування та дози	Протипоказання
Дибазол	Таблетки по 0,02	Проявляє антиалергійну дію, усуває застійні явища у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів	По 1-2 таблетки на день після їди	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, вагітність, гіпертонічна хвороба, лактація
Левамізол	Таблетки по 0,05	Проявляє судинозвужувальну дію, пригнічує симптоматику алергійного риніту, ринорею, неприємні відчуття в носоглотці та гортані	По 1 таблетці кожних 12 год, від 1 до 6 днів	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, тяжкі форми артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця

Метилурацил	Таблетки по 0,5	Володіє жарознижувальною, знеболювальною та десенсибілізуючою дією	По 1 таблетці 2-3 рази на день, до 5 діб	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, виражене порушення функції печінки, глаукома, аденома передміхурової залози
Продигіозан	Ампули по 1 мл 0,005 % розчину	Проявляє неспецифічну стимулюючу дію: підвищує вміст γ -глобулінів у крові, пригнічує ексудацію і стимулює регенерацію	Внутрішньом'язово 1 мл 1 раз на 4-5 днів	Захворювання нервової системи, коронаркардіосклероз
IPC-19	Розчин для інтраназального введення в аерозольній упаковці	Стимулює імунну відповідь лімфоглоткового кільця	У гострій стадії від 2 до 5 разів на день в кожний носовий хід до зникнення симптомів інфекції	Алергія до компонентів препарату
Поліоксидоні	Ліофілізований порошок у флаконах по 0,006	Проявляє пряму дію на фагоцитуючі клітини і природні кілери, підвищує стійкість мембран клітин до цитопатичної дії лікарських засобів і хімічних речовин, знижує їх токсичність	По 6 мг щоденно протягом 3-х днів, далі через день 5-10 ін'єкцій	Вагітність, період лактації, індивідуальна несприйнятливост

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ

Ефективними в лікуванні ГРВІ є препарати **парацетамолу** – колдакт, фервекс, колдрекс хотрем + вітамін С лемон флейвор, ефект, колдфлю плюс, антифлу, мілістан мультисимптомний, тофф плюс, інсті та ін. (табл. 4).

Колдакт – сучасний швидкодіючий засіб для лікування ринітів і полегшення ознак простуди. Застосовується для симптоматичного лікування хворих на простудні захворювання, які супроводжуються алергізацією організму і набряком слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, першінням у горлі, нежитю, закладенням носа, сльозотечею.

Фервекс – комбінований засіб, який застосовується для лікування застудних захворювань, грипу, ринофарингіту, алергічного риніту.

Колдрекс хотрем + вітамін С лемон флейвор – препарат використовують як симптоматичну терапію застудних захворювань і грипу (полегшення болю в голові, ознобу, закладення носа, синусового болю та болю у горлі).

Ефект – засіб, який застосовується для лікування застудних захворювань і грипу. Сприяє полегшенню болю в голові, ознобу, закладення носа та болю у горлі.

Колдфлю плюс – препарат при гострих респіраторних захворюваннях для зменшення клінічних проявів.

Антифлу – рекомендується при грипі, інших ГРВІ і застудних захворюваннях з метою зниження температури, усунення болю в голові, м'язах і суглобах, набрякості слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, нежитю, сльозотечі, свербіння в очах і носі.

Мілістан мультисимптомний – засіб, який застосовується для симптоматичного лікування грипу та інших гострих респіраторно-вірусних інфекцій. Ефективний при алергічному нежиттю та алергічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів. Використовується для зняття больового синдрому малої та середньої інтенсивності різного походження.

Тофф плюс – комбінований препарат, який застосовують для лікування звичайної застуди з метою усунення гарячки, нежитю, чхання, закладення носа, подразнення горла, ретенційної сльозотечі, болю голови.

Інсті – засіб, що застосовують у дорослих при грипі, застуді, захворюваннях дихальних шляхів, для зменшення болю, гарячки, запальних процесів.

Таблиця 4

Основні патогенетичні засоби

Препарат	Лікарська форма	Механізм дії	Спосіб застосування та дози	Протипоказання
Колдакт	Капсули	Проявляє антиалергічну дію, усуває застійні явища у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів	1-2 капсули на день після їди, 3-5 діб	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, вагітність, гіпертонічна хвороба, період лактації
Фервекс	Порошок для приготування розчину для перорального застосування	Володіє жарознижувальною, знеболювальною та десенсибілізуючою дією	По 1 пакетику 2-3 рази на день, до 5 діб	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, виражене порушення функції печінки, закритокутова глаукома, аденома передміхурової залози
Ефект	Капсули пролонгової дії	Проявляє судинорозширювальну дію, пригнічує симптоматику алергічного риніту, ринорею,	По 1 капсулі кожні 12 годин, від 1 до 6 днів	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, тяжкі форми

		неприємні відчуття в носоглотці та гортані		артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця
Колдрекс хотрем + вітамін С лемон флейвор	Порошок	Вгамовує біль, знижує температуру, зменшує набряк слизової оболонки носа, полегшує дихання	По 1 пакетику на день всередину. За необхідності дозу можна повторювати через кожні 4 год. Приймати не більше 4 пакетиків на добу	Виражене порушення функції печінки, нирок, гіперфункція щитоподібної залози, цукровий діабет, серцеві захворювання
Колдфлю плюс	Таблетки	Знижує температуру та зменшує біль, проявляє антигістамінну дію, полегшує нежить та покращує прохідність дихальних шляхів	По 1 таблетці 3-4 рази на день	Вагітність, період лактації, підвищена чутливість до компонентів препарату
Антифлу	Порошок у пакетах	Проявляє знеболювальний, жарознижувальний і слабкий протизапальний ефекти; звужує судини слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і придаткових пазух носа. Володіє протиалергічною дією	Всередину по 1 пакетику 4 рази на день. Не рекомендується застосовувати більше, ніж 7 діб	Алергічні реакції на складові препарату, виражені порушення функції печінки і нирок, діти віком до 12 років

Мілістан мульти- симптомни й	Капсули, вкриті оболонкою	Проявляє знеболювальну, жарознижувальн у та протизапальну дії	По 1 капсулі 4 рази на добу. Максимальна добова доза – 8 капсул	Підвищена чутливість на складові препарату, тяжкі захворювання печінки і нирок, вагітність, період лактації, хворі на алкоголізм, діти до 12 років
Тофф плюс	Капсули	Володіє жарознижувальн ою, антигістамінною та протикашлевою дією	По 1 капсулі кожні 4-6 год. Не більше 6 капсул на добу	Підвищена чутливість на складові препарату, тяжка гіпертензія, Ш триместр вагітності, глаукома, стенозуюча пептична виразка, гіпертиреоз, захворювання сечево- судинної системи, діти до 12 років
Інсті	Гранули	Проявляє знеболювальну, жарознижувальн у та протизапальну дії	По 1 пакетику 2-3 рази на добу	Підвищена чутливість на складові препарату

Рекомендується молочно-рослинна вітамінізована дієта, вживання великої кількості теплої підкисленої рідини (чай з лимоном, журавлинний

морс, фруктові соки). Широко використовують гарячі напої з ягід калини, малини, настій квітів липи, бузини, листя суніць, евкаліпта, чебрецю, хвоща польового, квіток ромашки, кореня оману (дивосилу), а також гаряче молоко з медом. Володіючи потогінним ефектом, вказані засоби стимулюють видалення вірусів і токсинів, попереджують перегрівання організму.

У перші дні захворювання доцільні парові інгаляції з добавкою в аерозоль лимонної кислоти 1:1000 або соку лимона, борної кислоти 1:100. Краще інгаляції робити за допомогою спеціальних інгаляторів. Якщо такої можливості немає, то можна скористатися народним методом – вдихання пари щойно звареної картоплі.

Особливої уваги заслуговує рефлексотерапія завдяки її здатності покращувати загальні та місцеві реакції імунітету, чинити протизапальну дію. Перспективні як традиційні (голковколювання, точковий масаж), так і нові (лазеротерапія) методи. Для цього використовують апарат фізіотерапевтичний лазерний (АФЛ-1). Довжина хвиль лазерного випромінювання 0,63 мкм, потужність на виході світловоду 20×10^3 Вт, струм розряду 26 мА. При вираженому риніті світловод вводиться в носові ходи і опромінюється слизова оболонка впродовж 60-150 с щоденно протягом 3-4 днів. При фарингіті опромінюють задню стінку глотки 60-180 с, у випадку гострого тонзиліту – мигдалики поперемінно з експозицією 90-210 с впродовж 4-6 днів. При супутньому регіонарному лімфаденіті променем впливають на шкіру в проекції збільшених підщелепних, підборідних, шийних лімфатичних вузлів.

При скаргах на сухий кашель рекомендуються протикашльові засоби – тусупрєкс, лібексин, содо-парові інгаляції, при вологому кашлі – мукалтин, бромгексин, відвари трав (листя підбілу, трава термопсису, корінь алтеї), а також нашатирно-анісові краплі, відхаркувальна мікстура.

При трахеїті, що супроводжується «сухим» кашлем ефективними є гарячі компреси на ділянку грудини, гірчичники, розчин натрію

гідрокарбонату, натрію йодиду. Зменшення секреції рідких виділень з носа досягається закапуванням у носові ходи назолу, нафтизину, галазоліну.

Обов'язковим є включення в комплекс лікування засобів, що володіють антиоксидантними властивостями (аскорбінова кислота, рутин, аскорутин, α -токоферол та ін.), а також препаратів, що містять кальцій (кальцію глюконат, кальцію гліцерофосфат).

Для лікування вірусного риніту використовують 0,25-0,5 % оксолінову мазь, якою змащують слизову оболонку носа 2-3 рази на день 3-4 дні поспіль.

Знизити температуру тіла, зменшити біль голови і м'язовий біль можна за допомогою анальгін, аскофену, аспірину, парацетамолу. Але жарознижувальними препаратами не можна захоплюватись, оскільки гарячка є дуже важливою пристосувальною і захисною реакцією організму, індукує синтез ендогенного інтерферону. Доведено, що вірус грипу добре розмножується при температурі 36-37 °C і перестає розмножуватись при 40 °C. Це підтверджують і клінічні спостереження. Виявляється, що при температурі тіла понад 38,5 °C гарячковий період триває не більше 2-3 діб, видужання настає відносно швидко, а ускладнення виникають рідко. У разі субфебрильної температури гарячковий період більш тривалий і частіше виникають різні ускладнення, зокрема пневмонія. Окрім високої температури тіла, на вірус грипу згубно діє кисле середовище, яке створюється у вогнищі запалення. Встановлено, що недоокислені продукти в запаленій слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів різко стимулюють продукцію ІФ.

Мистецтво лікування хворого на грип полягає в тому, щоб не зачіпати нормергічну реакцію організму, знизити гіперергічну і підвищити слабку запальну й гарячкову реакції. У випадку гіперпірексії, виражених мозкових і серцево-судинних порушень, хворому дають таку мінімальну дозу препарату, яка знизить температуру тіла на 1 °C – до рівня, при якому він буде більш-менш задовільно переносити гарячковий стан. На жаль, у побуті ще дуже поширена думка про необхідність "збити" до норми підвищену температуру тіла. Такий

вчинок робить "ведмежу" послугу хворому організму, бо створює оптимальні умови для розмноження вірусу. Отже, у легких і середньотяжких випадках жарознижувальні препарати протипоказані.

При тяжкому перебігу грипу та ослабленим хворим, крім вказаних середників, вводять **протигрипозний донорський гаммаглобулін** по 3 мл внутрішньом'язово одноразово, іноді повторно через 6-12 год.

У зв'язку з вираженим токсикозом внутрішньовенно вводять **фізіологічні розчини хлориду натрію і глюкози**. Щоб запобігти розвитку гіпертензії в малому колі кровообігу і набряку легень, вводять не більше 500-800 мл рідини крапельно й одночасно застосовують сечогінні (**фуросемід, діакарб, етакринову кислоту**). Призначають **кордіамін, сульфокамфокаїн, еуфілін, інгаляції киснем або карбогеном**. Хворим з тенденцією до гіперкоагуляції необхідно призначити **гепарин** під контролем коагулограми. При появі крові в харкотинні потрібно додати **хлористий кальцій, вікасол**.

Показані також антиалергічні препарати (на вибір) **кетотифен, клемастин, лоратадин, діазолін, тавегіл** по 1 таблетці (драже) 1-2 рази на день після їди.

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Існують чіткі показання щодо призначення антибактерійної терапії при грипі та інших ГРВІ. За неускладненого їх перебігу антибіотики протипоказані у зв'язку з підсиленням алергізації організму, пригніченням утворення протигрипозних антитіл, збільшенням частоти різних ускладнень.

У ряді випадків призначення антибіотиків є обов'язковим:

- дуже тяжкий перебіг грипу (гіпертоксична форма з енцефалітними явищами, початок із пневмонії);
- наявність хронічного вогнища інфекції;
- тривалість гарячки більше 5 діб;
- поява ознак приєднання бактерійної інфекції;
- наявність первинного або вторинного імунодефіциту;
- діти перших 2-х років життя;
- дуже ослаблені хворі;
- особи похилого і старечого віку.

Найбільш доцільним є застосування нових макролідів (сумамед, азитроміцин), цефалоспоринів III покоління (цедакс), комбінації цефалоспоринів з інгібіторами бета-лактамаз (клавуланова кислота, сульбактам). Препаратами вибору можуть бути фторхінолони (офлоксацин, ципрофлоксацин) та ін. Однак антибактерійні засоби повинні призначатися суворо індивідуально з урахуванням супутньої патології та можливих побічних реакцій.

Резюме

У методичних рекомендаціях на підставі власного клінічного досвіду і сучасних даних літератури наведені загальні підходи до лікування хворих на грип та інші ГРВІ. Послідовно висвітлені основні противірусні хіміотерапевтичні препарати, ІФ, індуктори синтезу ІФ, імуномодулятори, фіто- і фізіотерапевтичні та інші патогенетичні засоби, оптимальні схеми їх застосування. Наведені докази високої лікувальної ефективності вітчизняного препарату ІФ лаферону в інгаляціях. Особливу увагу приділено новим фармпрепаратам, які ще не знайшли широкого застосування. Визначено чіткі показання до антибіотикотерапії. Наведені можливі побічні реакції на хіміотерапію. Наведені дані та поради допоможуть практикуючим лікарям поліпшити якість лікувальної допомоги хворим на ГРВІ різної етіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекції). – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
2. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. – М. – СПб: ЗАО "Изд-во БИНОМ" – "Невский диалект", 2000. – 192 с.
3. Возианова Ж.И., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 1999. – №1. – С. 16-22.
4. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.
5. Діагностика, терапія і профілактика інфекційних хвороб в умовах поліклініки / За ред. М.А. Андрейчина. – Львів: Медична газета України, 1996. – 352 с.
6. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Под ред. проф. Г.И. Карпухина. – СПб: Гиппократ, 2000. – 179 с.
7. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: путь решения проблемы. – СПб, "ЭЛБИ-СПб", 2002. – 240 с.
8. Карпухин Г.И. Грипп. – СПб: Гиппократ, 2001. – 359 с.
9. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журн. практ. врача. – 2001. – № 4. – С. 39-41.

Видавництво **INFO print**

вул. Пр-т Радянської України, 5
тел.: 8 – 096- 888- 2468

Наклад: 500 прим.