

Сучасні напрямки противірусної терапії: раннє лікування — зменшення ризиків

Якщо взяти до уваги особливості перебігу та розвитку гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), особливості імунної відповіді, сучасну екологічну ситуацію, різноманіття фармакологічних препаратів та можливість їх синергічного застосування, проблема вибору оптимального противірусного засобу лишається сьогодні однією з найактуальніших у педіатрії. Профілактика, рання діагностика та лікування сезонних ГРВІ набувають особливого значення у зв'язку з подібністю клінічних проявів інфекцій, які спричинені вірусами, що здатні викликати розвиток тяжкої пневмонії (зокрема MERS-CoV та SARS-CoV-2 – збудниками нової коронавірусної інфекції COVID-19). Саме тому у рамках науково-практичної конференції «Сучасні медичні технології в педіатричній науці, практиці, сімейній медицині та освіті», присвяченій пам'яті академіка Б.Я. Резніка, про сучасні напрями противірусної терапії ГРВІ розповіла доцент кафедри педіатрії № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук Олена Вікторівна Поночевна.



О.В. Поночевна

— За даними ВООЗ, ГРВІ щорічно вражають до 25% населення світу та впродовж останніх десятиліть залишаються серйозною проблемою для системи охорони здоров'я різних держав. Сьогодні відомо понад 200 збудників, здатних викликати захворювання дихальних шляхів, проте кількість противірусних медикаментозних засобів залишається мінімальною. Перераховані чинники зумовлюють складність проведення етіотропного лікування захворювань цього класу.

Найбільша захворюваність на ГРВІ спостерігається у дітей перших трьох років життя, що зумовлено незрілістю їхньої імунної відповіді.

Стратегію боротьби з ГРВІ можна розділити на 4 напрямки, до яких належать: імунізація проти конкретних патогенних мікроорганізмів, рання діагностика і лікування захворювань, поліпшення харчування, безпечне середовище. У той час як 2 останні пункти є прерогативою роботи сфери громадського здоров'я та потребують багатогалузевої участі, перші 2 напрями належать до сфери діяльності системи охорони здоров'я (D.T. Jamison, 2006).

Принцип вибору найбільш ефективної і безпечної тактики лікування ГРВІ базується на засадах доказової медицини. Згідно із затвердженням МОЗ України уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги дорослим та дітям (УКПМД) «Гострі респіраторні інфекції» (наказ № 499 від 16.07.2014 у редакції наказу № 85 від 11.02.2016), пріоритетним напрямом при ГРВІ, як і при лікуванні іншого інфекційного захворювання, є розробка методів етіотропної терапії, спрямована на елімінацію збудника інфекції з організму хворого, що дозволяє знизити тяжкість перебігу захворювання, поліпшити прогноз та зменшити тривалість госпіталізації. Також у протоколі прописані рекомендації щодо жарознижувальної, безпечної симптоматичної терапії і стратегії призначення антибактеріальних лікарських засобів, а саме – вибір тактики відмови від їхнього застосування, відкладеного або негайного призначення.

Відсутність своєчасної етіотропної противірусної терапії (у перші 48 годин захворювання) призводить до швидкого розвитку ускладнень власне вірусної інфекції або бактеріального генезу, особливо у дітей з обтяженим анамнезом. Частою помилкою є невинуватене призначення антибактеріальної терапії при появі перших симптомів ГРВІ, адже, як відомо, антибіотики пригнічують мікробіом, сприяючи зниженню імунної відповіді, виникненню порушень травлення та диселектролітичних змін на тлі антибіотикасоційованої діареї. За даними ВООЗ, в Україні діти віком до 5 років із симптомами ГРВІ у 88,2% випадків отримують антибактеріальну терапію.

Мета етіотропного лікування — це елімінація збудника захворювання. У випадку ГРВІ слід розглянути можливість застосування противірусних засобів. Усі противірусні засоби прийнято поділяти на 2 групи:

- 1) противірусні засоби прямої дії;
- 2) противірусні засоби опосередкованої дії.

Засоби прямої дії, до яких належать блокатори М2-каналів вірусу грипу А (амантадин та римантадин), інгібітори нейрамінідази вірусів грипу А і В (озельтамівір і занамівір) та блокатори реплікації вірусу у клітині, безпосередньо впливають на віруси, не залучаючи ніяких допоміжних механізмів організму. Дія цих засобів проявляється навіть у пробірці.

До противірусних засобів другої групи належать інтерферони (людські і рекомбінантні) та індуктори інтерферону. Особливістю засобів цієї групи є те, що вплив на вірус здійснюється через активацію численних механізмів імунної системи та, відповідно, ефект можливий лише при повноцінній роботі і наявності всіх її факторів у достатній кількості.

Пряма противірусна дія препаратів полягає у блокуванні вірусу на різних етапах його реплікації та проникнення у клітину, а саме — у перешкоджанні проникненню вірусу у клітину, вивільненню генетичного матеріалу, блокуванні копіювання генетичного матеріалу вірусу та ускладненні вивільнення віріонів, що утворилися.

В залежності від впливу на етап реплікації вірусу, противірусні засоби класифікуються наступним чином.

I. Препарати, що діють на позаклітинні форми вірусу: оксолін (зв'язується з гуаніновими основами нуклеїнових кислот вірусної частинки, що знаходиться поза клітиною).

II. Інгібітори віропексиса: блокатори М2-каналів — адамантан.

III. Інгібітори нейрамінідази: занамівір, озельтамівір.

IV. Препарати, що пригнічують репродукцію вірусу:

1. Інгібітори ДНК-, РНК-полімераз вірусів: ацикловір, ганцикловір, відарабін, рибавірін.
2. Інгібітори зворотної транскриптази: ламівудин, зидовудин, ефавіренс, невірапін.
3. Інгібітори протеази: ампренавір, індинавіру сульфат, саквінавір.

V. Інгібітори дозрівання вірусів: метисазон.

При виборі базисного противірусного засобу для лікування ГРВІ та грипу у дітей перевагу слід надавати засобам із прямою противірусною дією на всі типи ДНК- та РНК-вмісних вірусів, які мають здатність блокувати нейрамінідазу вірусу грипу, впливати на основні патогенетичні ланки розвитку інфекції, включаючи захист фарингеальних воріт, крім того, не викликають рефрактерності імунної системи та є безпечними для застосування у дітей молодшого віку.

Сьогодні використання більшості противірусних препаратів у дітей обмежене. Причинами цього є токсичність, яка зростає при взаємодії з іншими лікарськими засобами, відсутність відповідних лікарських форм та можливості дозування препарату відповідно до маси тіла, висока специфічність дії (зокрема озельтамівір використовується лише при грипі), розвиток резистентності до амантадину та озельтамівіру (A. Meijer et al., 2008) та дія лише на одну мішень, що знижує їх ефективність при мутації вірусного збудника.

На даний час науковці активно ведуть пошук альтернативних методів лікування з використанням противірусних засобів, які мають порівняно низьку токсичність та одночасно володіють специфічною фармакологічною дією на організм людини. Цим вимогам відповідають речовини рослинного походження — флавоноїди. Флавоноїди — біологічно активні фенольні сполуки, які є жовто-коричневими пігментами рослин та зустрічаються у формі глікозидів або у чистому вигляді. Проведені дослідження демонструють здатність флавоноїдів блокувати входження вірусів у клітину, процес реплікації ДНК/РНК та вихід вірусних часток із клітини після реплікації (R. Karoor et al., 2017).

Результати, отримані за допомогою програми AutoDock Vina із використанням PyMOL, показали, що подібно до озельтамівіру, флавоноїди мають спорідненість і здатність зв'язуватися з рецептором активності нейрамінідази (S.M. Sadati et al., 2019).

В Україні стандартизованою формою випуску флавоноїдів є препарат **Флавовір®** — оновлений Імунофлазид® (діюча речовина — протекфлазид).

Флавовір® (протекфлазид) представляє комплекс флавоноїдів, який містить кверцетин, трицин, апігенін, рамназин, лютеолін, що перебувають у «матриці» додаткових природних речовин — амінокислот, карбонових кислот і цукрів, полімерів (полісахаридів, пектинів, хлорофілів а та b і геміцелюлози А та В). **Флавовір®** чинить пряму противірусну дію по відношенню до вірусів, що викликають ГРВІ, яка реалізується шляхом інгібування синтезу вірусоспецифічних ферментів: РНК-полімерази, ДНК-полімерази та нейрамінідази вірусу грипу. Таким чином, відбувається пригнічення реплікації ДНК і РНК вірусів *in vitro* та *in vivo*. Інгібуючи нейрамінідазу, флавоноїди препарату **Флавовір®** перешкоджають поширенню вірусів грипу в організмі.

Антинейрамінідазна активність протекфлазиду вивчалася у дослідженні, яке було проведено на базі Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Громашевського, де було продемонстровано здатність протекфлазиду у дозі 4,8 мкг/мл до повного пригнічення нейрамінідазної активності вірусу грипу А(H1N1) та стандартного препарату нейрамінідази *Astrobacter ureafaciens* 105, а також інгібування фрагментів ДНК- та РНК-полімераз. Вивчення антигрипозної активності біологічно активної речовини протекфлазиду *in vivo* було проведене на моделі експериментальної грипоподібної пневмонії у мишей, з використанням штаму вірусу грипу А(H1N1). У цьому дослідженні було показано 100% індекс ефективності застосування протекфлазиду у профілактичній схемі та 80% — у лікувальній. Ці показники виявилися

вищими за відповідні у контрольній діючій речовини озельтамівіру (С.Л. Рыбалко, 2010).

Здатність препарату **Флавовір®** інгібувати нейрамінідазну активність вірусів грипу А та В дозволяє рекомендувати застосовувати його як етіологічну та патогенетичну терапію для лікування грипу (А.Е. Абатуров, 2016).

Сьогодні лише сиропи лінійки протекфлазиду (**Флавовір®**) та занамівір завдяки рідкій та аерозольній формі випуску осідають у верхніх дихальних шляхах і тим самим забезпечують доставку діючих речовин до вхідних воріт інфекції. Проте, на відміну від занамівіру, препарати протекфлазиду не провокують бронхоспазм. Сироп **Флавовір®** не викликає резистентності.

Доказова база клінічної ефективності протекфлазиду унікальна. Ефективність та безпека препаратів на основі субстанції протекфлазид були продемонстровані у понад 230 контрольованих порівняльних рандомізованих клінічних дослідженнях, які були проведені у період з 2000 по 2017 рік та включали понад 22 тис. осіб. За цією тематикою було захищено 9 докторських та 38 кандидатських дисертаційних робіт, проведено 4 метааналізи (2014–2016), видано 20 методичних рекомендацій та 28 інформаційних листів «Про нововведення в системі охорони здоров'я».

Метааналіз 30 клінічних досліджень клінічної ефективності флавоноїдів при вірусних та вірусно-бактеріальних захворюваннях у 2699 дітей підтвердив високий профіль безпеки та ефективності застосування флавоноїдів для лікування ГРВІ у дітей. Показано, що препарати, які містять флавоноїди, достовірно сприяють скороченню гарячкового періоду, зменшенню ознак інтоксикації, більш швидкій нормалізації вмісту лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові та зниженню частоти ускладнень і рецидивів (С.А. Крамарев, 2014). Застосування флавоноїдів (препарат Імунофлазид®) із профілактичною метою на 35% зменшує кількість пропущених днів відвідування дитячих установ, на 1/3 знижує захворюваність дітей дошкільного віку на грип та ГРВІ, до 2,3 раза зменшує частоту ГРВІ у дітей раннього віку та попереджує розвиток тяжких форм захворювання. При включенні препарату Імунофлазид® до схеми лікування пацієнтів із тяжким перебігом ГРВІ та пневмонією термін госпіталізації скорочується на 6,6 доби, а тривалість інтоксикації та лихоманки — вдвічі (Г.В. Бекетова, 2014).

Флавовір® — оригінальний препарат, що чинить пряму противірусну дію на віруси ГРВІ та грипу. При цьому **Флавовір®** зберігає здатність імунної системи до адекватного імунного захисту та відповідає вимогам токсикологічної безпеки при призначенні дітям молодшого віку (0–6 років), жінкам у період вагітності та грудного вигодовування. Має антиоксидантну та детоксикаційну активність, може застосовуватися у комплексній терапії разом із антибактеріальними засобами (С.Л. Рыбалко, 2010).

Флавовір® можна вважати препаратом, який цілком відповідає вимогам для профілактики та етіопатогенетичного лікування ГРВІ та грипу. **Флавовір®** випускається у формі сиропу у флаконах по 30 і 50 мл, зручний у використанні (дозується за допомогою спеціальної ємності) та може використовуватися для лікування і профілактики ГРВІ та грипу у дітей від народження. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовують протягом 5 днів. Для досягнення найбільшої ефективності терапії прийом препарату необхідно починати при перших проявах захворювання або після контакту з хворим. Залежно від перебігу хвороби, курс може бути продовжено до 2 тижнів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп потрібно застосовувати від 1 до 4 тижнів у дозі, яка становить половину від лікувальної. Під час епідемії, спричиненої пандемічними штамми, сироп у профілактичній дозі можна приймати до 6 тижнів. У разі виникнення бактеріальних ускладнень з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



ФлавоВір®

ПРОТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ

Науковий підхід до лікування і профілактики ГРВІ та грипу

ПРЯМА ПРОТИВІРУСНА ДІЯ
ПРОТИ ВІРУСІВ ГРВІ ТА ГРИПУ

ЗРУЧНО
ЗАСТОСОВУВАТИ

НАУКОВО

ОПИСАНИЙ МЕХАНІЗМ

КЛІНІЧНО

ПІДТВЕРДЖЕНА
ЕФЕКТИВНІСТЬ

ЛИШЕ ДВІЧІ НА ДОБУ
З ПЕРШОГО ДНЯ ЖИТТЯ

ЗМЕНШУЄ
ІНТОКСИКАЦІЮ^{1,2}

ПРИСКОРЮЄ
ОДУЖАННЯ^{1,2}

ПОЛЕГШУЄ
ПЕРЕБІГ¹

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, сиропу ФЛАВОВІР® (витяг)

(Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб №UA5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року)

Склад: 1 мл сиропу містить: 0,02 мл рідкого екстракту Протефлазид, отриманого із суміші трав (1:1) Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (розчинник екстракції – етанол 96%), що еквівалентно не менше 0,0035 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин; допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96%, сорбіт (Е 420), метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), натрію сульфат (Е 221), вода очищена. **Код АТХ J05A X. Код АТХ L03A X. Спосіб застосування та дози.** Сироп слід дозувати за допомогою дозуючої ємності та приймати перорально за 20-30 хвилин до їди. Дози та тривалість лікування залежать від характеру захворювання та віку пацієнта. Для лікування грипу та ГРВІ (при неускладненому перебігу захворювання) сироп застосовувати протягом 5 днів. Для профілактики грипу та ГРВІ сироп застосовувати протягом від 1 до 4 тижнів в дозі, яка складає половину лікувальної дози. У разі виникнення бактеріальних ускладнень грипу та інших ГРВІ з метою нормалізації показників імунної системи сироп можна застосовувати протягом 4 тижнів і довше. **Діти.** ФлавоВір® застосовувати дітям від народження. **Показання.** Етіотропне лікування та профілактика ГРВІ; етіотропне лікування та профілактика грипу, у тому числі спричиненому вірусами пандемічних штамів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Аутоімунні захворювання. **Побічні реакції.** **Алергічні реакції:** в осіб із підвищеною чутливістю можуть мати місце реакції гіперчутливості. Можуть виникати алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, гіперемію шкіри. **З боку травної системи:** спостерігаються випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати сироп через 1,5-2 години після їди). У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроєзофагеального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту). **Загальні розлади:** можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом, головний біль. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій необхідно звертатися за консультацією до лікаря.

Інформація про лікарський засіб для використання виключно у професійній діяльності працівниками медичної та фармацевтичної галузей, розміщення у спеціалізованих виданнях, а також розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах, круглих столах та інших заходах з медичної тематики. Відпускається без рецепта. Р.С. № UA/5510/01/01 (наказ МОЗ від 15.09.2016 року №973 зі змінами), дійсне до 15.09.2021 року.

ТОВ «Науково-виробнича компанія «Екофарм»

04210, Україна, м. Київ, вул. Оболонська набережна, буд. 19, корпус 1

Тел/факс: (044) 594-05-96

office@ecopharm.ua

www.ecopharm.ua

Заявник (виробник). ТОВ «НВК «Екофарм».

Адреса виробничих потужностей.

Україна, 30070, Хмельницька обл., с. Улашанівка, вул. Шевченка, 116.

flavovir.com.ua



Від народження

1. Рыбалко С.Л. Изучение механизмов действия биологически активных веществ лечебной субстанции Протефлазида, 2010 г. 2. Знаменская Т.К., Воробьева О.В. Современные аспекты профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей // Современная педиатрия 6(86)/2017. 3. Токарчук Н.І. Використання Імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н.І. Токарчук, Л.С. Старинець // Современная педиатрия 1/2012.

