

Сучасні підходи до лікування пацієнтів із гострими респіраторними вірусними інфекціями

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), включаючи грип, належать до найпоширеніших захворювань у дитячій і дорослій популяціях. У середньому за рік дитина хворіє на ГРВІ від 4 до 10 разів, дорослий – від 2 до 4 разів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі в міжпандемічні періоди на грип хворіє в середньому близько 1 млрд осіб на рік, причому в 3-5 млн із них розвиваються тяжкі форми інфекції, а від 300 тис. до 500 тис. пацієнтів помирають. Незважаючи на те що збудниками респіраторних інфекцій є переважно віруси, лікарські засоби з прямою противірусною дією розроблені лише для вірусу грипу, на який припадає досить скромна частка в загальній структурі захворюваності на ГРВІ [1, 2]. Недостатність ефективних і безпечних методів етіотропної терапії ГРВІ призводить до зростання кількості різноманітних ускладнень й істотно збільшує тривалість хвороби.

ГРВІ являють собою групу захворювань із подібними епідеміологічними та клінічними особливостями, але різною етіологією (вірусною, вірусно-бактеріальною, змішаною). Сьогодні відомі понад 300 збудників респіраторних інфекцій, серед яких найпоширенішими є віруси, що спричиняють понад 90% випадків ГРВІ.

Ключовою епідеміологічною проблемою ГРВІ є відсутність досконалих методів етіотропної противірусної терапії. У зв'язку із цим останніми роками триває зростання кількості ускладнень респіраторних інфекцій. Іншими несприятливими аспектами ведення пацієнтів із ГРВІ є високий потенціал вторинних бактеріальних ускладнень і водночас необґрунтоване застосування антибактеріальних препаратів. Саме тому питання дієвої профілактики, вчасної діагностики та належного лікування гострих респіраторних захворювань залишаються найактуальнішими в щоденній роботі лікарів загальної практики.

Діагностика ГРВІ та грипу потребує часу й коштів, але лікування цих захворювань потрібно розпочинати якомога раніше, не очікуючи на результати лабораторних досліджень. У разі підозри на грип із тяжким перебігом рекомендують якомога раніше розпочати противірусне лікування переважно за допомогою представників інгібіторів нейрамінідази (озельтамівір, занамівір). Така терапія є доцільною лише тоді, коли може бути розпочата в перші 48 год після появи симптомів хвороби. Що раніше розпочато лікування, то кращим є його терапевтичний ефект.

Оскільки резистентність вірусів грипу А до адамантанів іще з 2003 року глобально зростає, в основі етіотропної терапії грипу лежить призначення озельтамівіру та занамівіру. Втім, і до них останнім часом спостерігається збільшення стійкості вірусних штамів, що потребує пошуку лікарських засобів з універсальною противірусною активністю [3].

Привабливим варіантом терапії вважається застосування препаратів, виготовлених за технологією високих розведень антитіл, до яких належить Ергоферон. До його складу входять антитіла до інтерферону- γ , CD4⁺ і гістаміну. Ергоферон у разі ГРВІ/грипу завдяки поєднанню противірусного, протизапального й антигістамінного ефектів є одночасно етіотропним, патогенетичним і симптоматичним засобом. Завдяки комплексній дії Ергоферон забезпечує зменшення набряку слизової оболонки дихальних шляхів, зниження тону гладенької мускулатури бронхів і вираженості алергічних реакцій. Його противірусна дія реалізується завдяки здатності стимулювати продукцію інтерферонів (вірус-індукована продукція), а також підсилювати функціональну активність CD4⁺-рецепторів, що забезпечує пришвидшення реалізації власного імунного захисту.

Ефективність і безпеку Ергоферону було широко вивчено й доведено в багатьох експериментальних і клінічних дослідженнях [4-8]. Зокрема, його перевагу над плацебо було продемонстровано в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні за участю дорослих і дітей із ГРВІ верхніх дихальних шляхів і грипом [9-11]. Метою клінічного дослідження, проведеного В. Рафальським і співавт., було порівняння

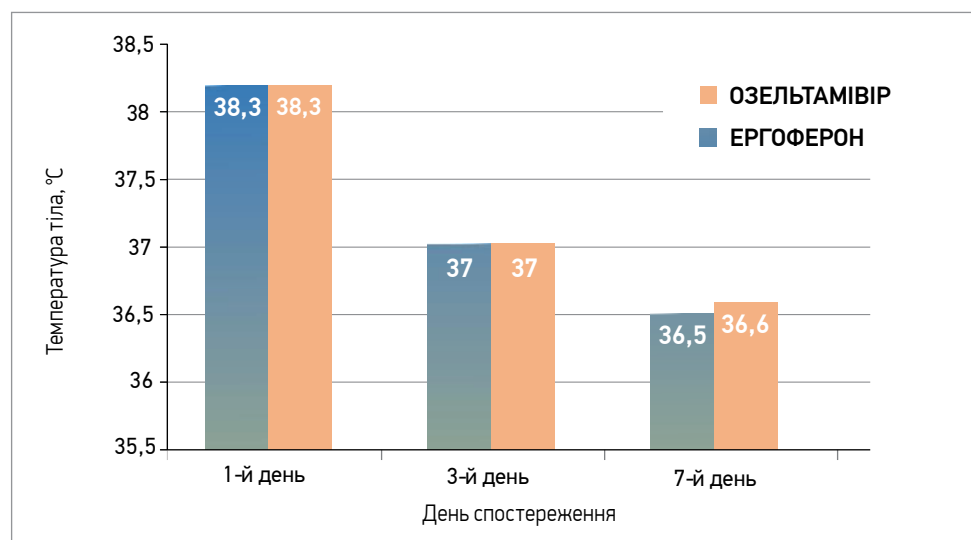


Рис. 1. Динаміка температури тіла при грипі А чи В (Рафальський В. і співавт., 2016)

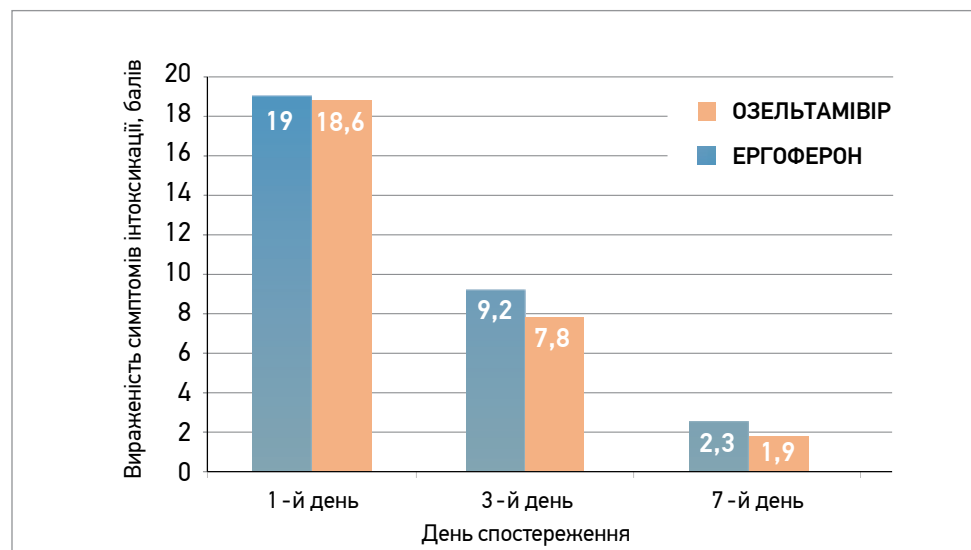


Рис. 2. Динаміка вираженості симптомів інтоксикації в пацієнтів із грипом А чи В (Рафальський В. і співавт., 2016)

ефективності та безпеки Ергоферону з озельтамівіром у разі лікування сезонного грипу у дорослих пацієнтів [12].

У дослідженні взяли участь дорослі пацієнти віком від 18 до 65 років (n=161), які звернулися до медичної установи протягом 24 год від часу появи симптомів грипу, з аксілярною температурою тіла $\geq 37,8$ °C на момент дослідження, одним або кількома неспецифічними симптомами грипу (головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, пітливість та/або озноб, нездужання чи втома), а також одним або кількома респіраторними симптомами (кашель, біль у горлі чи назальні симптоми). Інфікування вірусом грипу було підтверджено шляхом швидкого тестування антигена (тест QuickVue для виявлення вірусів грипу А та В; Quidel Corporation, м. Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Як первинний критерій ефективності визначали відсоток пацієнтів із температурою тіла $\leq 37,0$ °C після 5 днів лікування.

Моніторинг учасників тривав 7 днів, із запланованим відвідуванням лікарського закладу в 1-шу, на 3-тю та 7-му добу. Під час кожного візиту вимірювали аксілярну температуру (двічі на день). Кожен симптом лікар оцінював за шкалою тяжкості (0 – жодних симптомів, 1 – легкі симптоми, 2 – помірні; 3 – тяжкі). Учасники були

випадковим чином розподілені на лікування Ергофероном (1-ша група) й озельтамівіром (2-га група). Ергоферон застосовували за такою схемою: день 1 – прийом 5 таблеток у перші 2 год (по 1 таблетці що 30 хв), після чого ще 3 таблетки через однакові проміжки впродовж решти дня. Із 2-го по 5-й день приймали 1 таблетку тричі на добу. Озельтамівір (Таміфлю) призначали в дозі 75 мг перорально двічі на добу протягом 5 днів згідно з інструкцією.

У ході дослідження було дозволено такі супутні групи лікарських засобів: нестероїдні протизапальні препарати (тільки для пацієнтів із температурою тіла $>38,5$ °C), протинабрякові препарати, відхаркувальні для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, препарати проти кашлю, а також для лікування супутніх хронічних захворювань.

Оцінка середнього ступеня тяжкості неспецифічних симптомів, пов'язаних із грипом, на момент звернення становила $18,8 \pm 6,2$ у 1-й групі та $18,6 \pm 6,2$ у 2-й групі. Оцінка респіраторних симптомів значно не відрізнялася між групами: $6,1 \pm 3,7$ у 1-й групі та $5,9 \pm 3,7$ у 2-й групі.

Протягом 5 днів лікування визначали такі: на 2-й день нормальна ранкова температура тіла ($\leq 37,0$ °C) була досягнута в 19% пацієнтів 1-ї групи та 10% пацієнтів 2-ї групи;

на 3-й день температура тіла нормалізувалася в 46% пацієнтів 1-ї групи та 42% пацієнтів 2-ї групи (рис. 1);

на 5-й день температура тіла нормалізувалася у 81% пацієнтів 1-ї групи та 71% пацієнтів 2-ї групи.

Після закінчення лікування (день 6) у всіх пацієнтів 1-ї групи було відзначено нормальну ранкову температуру тіла (порівняно з 92% пацієнтів у 2-й групі). Середня тривалість лихоманки становила $2,1 \pm 1,5$ ($2,1 \pm 1,4$) дня в 1-й групі порівняно з $2,3 \pm 1,6$ ($2,3 \pm 1,6$) дня в 2-й групі.

Припинення пов'язаних із грипом неспецифічних симптомів у 1-й групі відбулося через $2,7 \pm 2,2$ дня, в 2-й групі – через $2,4 \pm 2,1$ дня, поліпшення респіраторних симптомів – через $2,8 \pm 2,5$ та $2,6 \pm 2,6$ дня дослідження відповідно (рис. 2). Середній час (дні) до припинення неспецифічних симптомів, пов'язаних із грипом, а також середній бал якості життя (EQ5D) на 7-й день дослідження були зрівняні між групами.

У 1-й групі не було зафіксовано погіршень перебігу або ускладнень грипу, які потребували б антибактеріальної терапії чи госпіталізації, тоді як 2 пацієнти з 2-ї групи мали ускладнення, що потребували призначення антибіотиків (на 4-й день стався 1 випадок пневмонії нижньої частки лівої легеної та на 5-й день – 1 випадок гострого гаймориту).

Підсумовуючи результати дослідження, варто зазначити, що Ергоферон і озельтамівір були загалом однаково ефективні та безпечні при лікуванні дорослих осіб із сезонним вірусом грипу. Втім, із часом Ергоферон може мати більше переваг у зв'язку зі зростанням резистентності штамів вірусу грипу до специфічних противірусних препаратів. Окрім того, вартість 5-денного курсу терапії Ергофероном виявилася значно нижчою за таку 5-денного лікування озельтамівіром.

Завдяки широкому спектру противірусної активності Ергоферон можна успішно використовувати для лікування не лише грипу, а й ГРВІ іншої етіології. Ефективність Ергоферону в лікуванні ГРВІ в умовах амбулаторної практики було підтверджено результатами міжнародного багатоцентрового спостережного дослідження, в якому взяли участь 8411 пацієнтів (6005 дітей віком від 6 міс до 18 років і 2069 дорослих пацієнтів віком від 18 років) із діагнозом ГРВІ/грипу [13].

Мета дослідження полягала у вивченні ефективності застосування препарату Ергоферон в умовах амбулаторної практики й отриманні додаткових даних щодо ефективності та безпеки препарату у лікуванні грипу/ГРВІ в амбулаторних умовах, у тому числі при пізньому початку терапії (через 48 і 72 год від початку захворювання), а також у пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом.

До дослідження включали пацієнтів із діагнозом грипу/ГРВІ, аксілярною температурою $>37,4$ °C, наявністю щонайменше одного симптому інтоксикації та/або катарального симптому тривалістю від 12 год до 3 діб на момент звернення до лікаря. Тривалість терапії Ергофероном визначалася безпосередньо лікарем. Досліджуваний препарат (таблетки для розсмоктування) призначався за схемою, описаною в інструкції: 1-й день лікування – в перші 2 год по 1 таблетці що 30 хв, потім іще 3 прийоми через рівні проміжки часу; починаючи з 2-ї доби й надалі – по 1 таблетці 3 рази на день до повного одужання.

Як первинну кінцеву точку обрали тривалість симптомів грипу/ГРВІ від початку лікування Ергофероном до їх розрешення: температура тіла ≤ 37 °C протягом 24 год (без подальшого підвищення протягом періоду спостереження), відсутність катаральних проявів і симптомів інтоксикації.

Вторинні критерії ефективності включали оцінку тривалості підвищеної температури тіла (>37 °C), симптомів інтоксикації, симптомів із боку носа та горла (закладеність носа, виділення з носа, біль у горлі та ін.), а також визначення частки пацієнтів, у яких перебіг захворювання погіршувався.

Пацієнтів розподілили на 2 групи: діти віком від 6 міс до 18 років і дорослі віком від 18 років. Для отримання додаткових даних щодо ефективності та безпеки застосування Ергоферону при лікуванні грипу/ГРВІ в пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом було виділено 2 підгрупи пацієнтів (дорослих і дітей) з алергією. Частка пацієнтів з алергією становила 8,4% (n=706), серед них 68,1% (n=481) дітей і 26,2% (n=185) дорослих.

Переважає більшість пацієнтів (95,0% дітей і 92,8% дорослих) звернулися по медичну допомогу та розпочали лікування в перші 3 дні захворювання. Найчастіше реєстрували звернення на 2-й день (52,9% дітей і 47,4% дорослих); рідше – в 1-й день (23,3 та 24,3% відповідно) та на 3-й день (18,9 та 21,2% відповідно). Початок лікування в пізніші терміни (4-й день і пізніше) відзначено в 3,6% дітей і 5,6% дорослих.

Усі пацієнти, які брали участь у програмі, отримували Ергоферон. Середня тривалість прийому препарату становила 5,48±1,32 дня й не відрізнялася в дітей і дорослих. У 49,1% хворих на ГРВІ (n=4129) Ергоферон призначали у вигляді монотерапії, в 50,9% (n=4282) – у комбінації з іншими засобами (переважно відхаркувальні та протикашльові препарати, анальгетики, антипіретики, антигістамінні засоби, антибіотики).

Тривалість захворювання від початку лікування Ергофероном до розрешення всіх симптомів (нормалізація температури тіла ≤37 °C протягом 24 год без подальшого підвищення протягом періоду спостереження, відсутність інтоксикаційного та катарального синдромів) у середньому становила 4,84±1,53 дня. У пацієнтів, які почали лікування в 1-й день захворювання, тривалість усіх симптомів становила 4,70±1,58 дня, а в разі початку лікування на 2-й, 3-й, 4-й день і пізніше – 4,79±1,44; 5,03±1,58 та 5,09±1,74 дня відповідно.

Попри значущість раннього початку лікування, різниця в тривалості всіх симптомів захворювання в пацієнтів, які почали лікування в 1-шу та 4-ту добу, становила всього 0,39 дня (9,4 год). У пацієнтів з алергією терміни до розв'язання симптомів дещо подовжувалися.

Тривалість лихоманки становила середньому 1,99±0,87 дня. При цьому у 29,25% пацієнтів лихоманка усувалася через 1 день від початку лікування Ергофероном, у 78,38% – через 2 дні, більш ніж у 95% пацієнтів – через 3 дні. Ергоферон сприяє нормалізації температури тіла вже після 1-го дня лікування у 29% пацієнтів, після другого – у 78%. У пацієнтів з алергією тривалість лихоманки була значно більша: 2,11±0,43 дня в дітей та 2,3±0,07 дня в дорослих.

Тривалість симптомів інтоксикації становила 2,33±1,0 дня. Через 1 день від початку лікування Ергофероном симптоми інтоксикації припинялися в 16,6% пацієнтів, через 2 дні – в 65,7%, через 3 дні – в 90,1%, через 4 дні – в 97,1%. Симптоми з боку носа та горла тривали в середньому 2,9±1,23 дня. У 41% пацієнтів вираженість катаральних симптомів знизилася через 2 дні. Незалежно від термінів початку терапії Ергоферон уже через 2 дні усуває симптоми інтоксикації в 65% пацієнтів, катаральні – у 41%.

Терміни усунення основних синдромів грипу та ГРВІ (гарячкового, інтоксикаційного, катарального) на тлі терапії Ергофероном у середньому не перевищували 3 днів. Статистичний аналіз показав відсутність відмінностей ефективності терапії в різних вікових групах.

Ергоферон виявився ефективним навіть за пізнього призначення (після 48 год від початку захворювання). У разі раннього початку терапії (в перші 24 год захворювання) терміни лікування скорочуються максимум на 9 год порівняно з пізнім призначенням препарату.

Прийом Ергоферону значно скорочував кількість, а в половині випадків (49%) давав змогу повністю виключити застосування засобів для симптоматичної терапії ГРВІ та грипу, що робить терапію безпечнішою й економічно вигіднішою.

Препарат добре переносився пацієнтами, а рідкісні небажані явища, що виникали в процесі лікування, не мали причинно-наслідкового зв'язку з його прийомом.

У більшості випадків (68,1%) ефективність терапії Ергофероном оцінювалася лікарями як висока, в 30,8% – як задовільна. Загалом 98,9% лікарів визнали терапію Ергофероном ефективною.

Середня тривалість розрешення всіх симптомів захворювання на тлі лікування Ергофероном становила в середньому 4,84±1,53 дня, в пацієнтів із грипом – 4,73±0,06 дня. Порівняно з результатами подібних досліджень терапія Ергофероном виявилася досить ефективною.

Загалом середні терміни одужання пацієнтів у разі ГРВІ та грипу в популяції не перевищують 7 днів і скорочуються на тлі застосування противірусної терапії [13].

За даними Кокрейнівського огляду Т. Jefferson (2014), застосування у хворих

на грип озельтамівіру (n=9623) сприяло скороченню термінів захворювання із 7 до 6,3 дня (на 16,8 год), занамівіру (n=14628) – із 6,6 до 6,0 дня в дорослих пацієнтів. У дітей із грипом застосування занамівіру не забезпечувало значного скорочення термінів лікування.

Отже, Ергоферон здатен істотно скорочувати тривалість симптомів грипу та ГРВІ, не поступаючись іншим противірусним засобам. Зокрема, в пацієнтів із грипом А чи В Ергоферон й озельтамівір забезпечували зівставний вплив на температуру тіла та вираженість симптомів інтоксикації. Утім, на відміну від специфічних противірусних засобів, ефективність терапії Ергофероном не залежить від етіології ГРВІ, що дає можливість розпочинати лікування, не очікуючи результатів тестування на виявлення вірусу. Поряд із потужною противірусною дією важливими перевагами Ергоферону є протизапальний та антигістамінний ефекти.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував В'ячеслав Килимчук

3

ЕРГОФЕРОН ПРОТИВІРУСНИЙ ПРЕПАРАТ З ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА АНТИГІСТАМІННОЮ ДІЯМИ



**Посилена
противірусна дія¹**



**Комбінований ефект:
імунотропний, противірусний,
протизапальний та антигістамінний¹**



**Ефективність співставна
з озельтамівіром^{1,2}**



Лікування вірусних інфекцій

40 таблеток

Ергоферон

ється без рецепта

Застосовують у дорослих та дітей віком від 6 міс.

ergoferon.com.ua

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ергоферон.

² Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Diseases, 2016 Oct; 51:47-55.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України від 21.03.2018 р. № UA/12931/01/01. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.

