

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ В ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА ТА ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

М. М. Потяженко, К. Є. Іщейкін, Н. О. Люлька, Н. Л. Соколюк, С. О. Гаєвський

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава

Резюме. В статті представлений сучасний погляд на проблему лікування пацієнтів з гострими респіраторними захворюваннями. Застосування інгібітору протеолізу амінокапронової кислоти дозволяє значно зменшити тривалість хвороби та ризик розвитку ускладнень.

Ключові слова: *гострі респіраторні захворювання, противірусні засоби, інгібітор протеолізу, амінокапронова кислота.*

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ – СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

М. М. Потяженко, К. Е. Ищейкин, Н. А. Люлька, Н. Л. Соколюк, С. А. Гаевский

Резюме. В статье представлен современный взгляд на проблему лечения пациентов с острыми респираторными заболеваниями. Применение ингибитора протеолиза аминкапроновой кислоты позволяет значительно уменьшить длительность заболевания и риск развития осложнений.

Ключевые слова: *острые респираторные заболевания, противовирусные препараты, ингибитор протеолиза, аминкапроновая кислота.*

CURRENT ISSUES OF DIAGNOSTIC AND CHEMOPROPHYLAXIS OF THE ACUTE RESPIRATORY DISEASES IN THE THERAPEUTIC AND FAMILY PRACTICE

M. M. Potiazhenko, K. E. Ishcheykin, N. A. Liulka, N. L. Sokoliuk, S. A. Gaevskiy

Summary. The article presents the modern view on the acute respiratory diseases treatment. The proteolysis inhibitor aminocaproic acid use can significantly reduce the disease duration and the risk of complications.

Key words: *acute respiratory diseases, antiviral drugs, proteolysis inhibitor, aminocaproic acid.*

Адреса для листування:

Соколюк Ніна Людвіговна

36011, Полтава, вул. Шевченко, 23

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,
кафедра внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з дерматовенерологією

ВСТУП

Захворювання верхніх дихальних шляхів є найбільш поширеними інфекційними хворобами. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце — навіть в міжепідемічний період на них хворіє шоста частина населення планети [11, 12].

За офіційними даними МОЗ в Україні щорічно на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) хворіє від 10 до 15 млн осіб, що становить 25 – 30 % усієї та близько 75 – 90 % інфекційної захворюваності в країні [1 – 3].

При величезній кількості збудників, поліморфізмі спричинених ними клінічних ознак, розмаїтті клінічних форм далеко не завжди, навіть за самого детального обстеження хворого, вдається встановити збудника, що обумовлює респіраторний синдром. Тому в медичній практиці широко використовується термін ГРЗ, як більш емкісне поняття, яке включає респіраторні хвороби вірусного та невірусного походження,

тоді як, на разі, респіраторне вірусне захворювання (ГРВЗ) — це група гострих вірусних захворювань, які спричинені винятково вірусами і тому вважаються невід'ємною частиною поняття ГРЗ.

Експерти ВОЗ підкреслюють, що саме ГРВЗ за своєю питомою часткою займають провідне місце в структурі інфекційної патології людини з тенденцією до постійного зростання.

До речі, не зовсім коректним є термін «грип та ГРВІ», що штучно відокремлює грип з групи ГРВІ. Грип є одним з групи ГРВІ, можливо на якийсь період сезону найважливішим, але він є складовою поняття ГРВІ, які викликаються понад 200 видами вірусів.

Клінічні ознаки ГРВІ зумовлюються збудниками, які вражають більшою мірою певні відділи дихальних шляхів: риновіруси та коронавіруси — переважно слизову оболонку носа, реовіруси — слизову оболонку носа та глотки, парагриппозні віруси — слизову оболонку гортані, віруси грипу — слизову оболонку трахеї, РС-вірус — слизову обо-

лонку бронхів та бронхіол, аденовіруси — лімфоїдну тканину глотки та кон'юнктиви. Хоча у цілому вони обумовлюють запалення усіх відділів дихальних шляхів, однак різною мірою.

Окрім відмінностей у клінічній картині різних ГРЗ, що зумовлені різноманітністю синдрому органних уражень, є й певні спільні риси, що їх об'єднують.

Ознаками, характерними для всіх ГРВЗ є певні, більше чи менше виражені, суб'єктивні симптоми загальної інтоксикації, катаральні симптоми — пирхотіння, біль в горлі, нежить, сухий кашель. При об'єктивному обстеженні відмічається помірна гіперемія дужок, м'якого піднебіння, язичка, задньої стінки глотки із наявністю зернистості слизової оболонки носових ходів. Мигдалики переважно інтактні (виняток — аденовірусна інфекція), кон'юнктивіт (виражений більше чи менше, залежно від виду ГРВЗ). Для кожного виду є характерним найважче ураження одного відділу верхніх дихальних шляхів із розвитком характерної симптоматики. В гемограмі, зазвичай, спостерігається лейкопенія (нормоцитоз) з паличкоядерним зсувом і відносним лімфоцитозом. При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки відзначають посилення бронхолегеневого малюнку.

У період епідемічного спалаху відзначається переважання певної нозології, однак ніколи етіологічна структура не буває однорідною, тобто навіть під час встановленої антигенної етіологічної структури епідемії грипу, реєструються й інші ГРВЗ.

У міжепідемічний період грипу сезонне підвищення захворюваності на ГРЗ має зовсім іншу структуру, коли переважають збудники інших ГРВЗ та ГРЗ.

Тому визначення етіологічної структури сезонної захворюваності на ГРЗ має надзвичайно важливе значення, адже воно визначатиме етіотропну лікувальну та профілактичну тактику.

Розробка та впровадження у практику лікарських засобів, з метою лікування та профілактики соціально значущих вірусних інфекцій, є важливим напрямком сучасної медичної науки.

Найбільш значущою з точки зору епідеміології, клініки та тяжкості ускладнень, в першу чергу, є грипозна інфекція.

Основними складовими терапії хворих на грипозну інфекцію є: етіотропні препарати (специфічні противірусні), імуномодуючі (що володіють неспецифічною противірусною дією) та патогенетично-симптоматична терапія, яка зменшує прояви інтоксикаційного та катарального синдромів захворювання. Антивірусна терапія є складовою комплексного лікування пацієнтів з грипом. Вона дозволяє зменшити тяжкість перебігу хвороби та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Світовий та вітчизняний досвід застосування противірусних препаратів свідчить про те,

що їх клінічна ефективність доведена за умови призначення в перші 24 — 36 год з моменту появи симптомів респіраторної інфекції.

Противірусні засоби для лікування та профілактики ГРВЗ, в тому числі і грипу, за механізмом дії поділяють на препарати з прямою противірусною дією (пригнічують різні стадії репродукції вірусу в клітинах організму людини) та з опосередкованою дією на віруси (через оптимальну імунну відповідь).

Препарати прямої противірусної дії:

- блокатори М2-каналів вірусу грипу А (амантадин, римантадин);
- інгібітори нейрамідіази вірусу грипу А і В (озельтамівір, занамівір);
- препарати з антинуклеопроїєїною дією (інгавірин);
- інші (імуномодулятори).

Блокатори М2-каналів (амантадин, римантадин) мають вузький спектр дії (тільки на вірус групи А) і виявляють недостатню лікувальну і профілактичну дію. Тому в міжепідемічний період грипу їхнє масове застосування малоефективне, при можливих серйозних побічних реакціях.

Засоби другого покоління — інгібітори специфічної вірусної нейрамідіази (озельтамівір, занамівір, парамівір) є препаратами прямої дії на всі підтипи вірусів грипу, у тому числі й пташиного [10].

Важливо ще раз підкреслити, що клінічна ефективність цих препаратів визначається у перші 36 год хвороби. В такому режимі застосування скорочується тривалість хвороби (грипу) і зменшується ймовірність розвитку ускладнень у осіб груп ризику.

Однак і для цієї групи препаратів характерна поява і збільшення рівня резистентності до них у штамів вірусів сезонного грипу, особливо вірусу А, в тому числі й А Н1N1-Каліфорнія.

Серед побічних реакцій слід відмітити діарейний синдром, біль в животі, головний біль, безсоння.

Озельтамівір призначають вагітним, що захворіли на грип, а також при годуванні грудьми. Суспензію озельтамівіру застосовують і для лікування маленьких дітей від 1 року життя. Однак за наявності гострої чи хронічної ниркової недостатності необхідно проводити корекцію дози препарату.

Занамівір для осіб віком 12 років та більше застосовується в інгаляціях у дозі 5 мг 2 рази на день. Слід враховувати, що занамівір може спричинити загострення бронхіальної астми чи інших хронічних неспецифічних хвороб легенів, зрідка — бронхоспазм, набряк гортані, синусит, головний біль. Описані випадки анафілактичного шоку. У І триместрі вагітності застосування препарату протипоказане. На період лікування грудне вигодовування припиняють.

У той же час застосування блокаторів нейрамідіази в Україні обмежене їх вартістю, з іншого боку, блокатори нейрамідіази, як відомо, застосовуються лише для лікування хворих на грип

А і В. Але через об'єктивні і суб'єктивні причини, навіть лікар, не кажучи вже про хворого, не завжди може провести діагностичну паралель між грипом та іншими ГРВІ, бо при останніх блокатори нейрамінідази не використовуються, так як вони не впливають на інших збудників ГРВЗ.

Слід зазначити, що на сьогодні вважаються найефективнішими засобами у профілактиці та й у лікуванні ГРВЗ препарати, провідним механізмом дії яких є стимуляція утворення ендogenous інтерферону. До них відносяться тилорон, кагоцел, арбідол, бендазол, амізон, мефенамінова кислота, амінокапронова кислота. Серед них тилорон і кагоцел вважаються найпотужнішими стимуляторами утворення ендogenous інтерферону. Окрім цього, останні засоби чинять і пряму антивірусну дію. Арбідол має дещо слабшу інтерферонстимулюючу дію, відтак клінічний та профілактичний ефект менший.

Амізон та мефенамінова кислота належать до групи нестероїдних протизапальних засобів, мають помірну інтерфероніндукуючу активність. Їх варто застосовувати під час комплексного лікування в разі необхідності зниження температури тіла хворому.

Бендазол — найменш токсичний і найдешевший засіб. Його слід застосовувати лише з метою профілактики грипу у дозі 20 мг на день у дітей шкільного віку. Однак невідома його профілактична дія по відношенню до більшості збудників ГРВІ негрипозної етіології.

Доцільність застосування специфічного чи людського нативного імуноглобуліну на даний момент дискусійна, тоді як препарати рекомбінантного альфа-інтерферону можуть застосовуватися для лікування хворих з переважно тяжкими формами грипу, окрім зумовлених вірусами пташиного та людського грипу.

Загроза вірусних епідемій, порівняно невелика кількість ефективних препаратів для лікування хворих на грип та інші ГРВІ; феномен резистентності вірусів, що швидко розвивається при широкому клінічному застосуванні цих лікарських засобів, стимулюють пошук нових, більш ефективних противірусних препаратів. Виявлення противірусних властивостей у офіційних лікарських препаратів, які вже тривалий час використовуються за іншими призначеннями та показами, виробництво яких налагоджено, активність та побічна дія яких відома із багаторічного досвіду їх застосування, є дуже перспективним і економічно виправданим напрямком [4 – 6].

Результатами ряду експериментальних та клінічних досліджень ґрунтується доцільність використання амінокапронової кислоти (АКК), яка створює бар'єр для вірусів грипу та інших ГРВІ, блокуючи проникнення вірусу в клітини носоглотки та бронхолегеневої системи на ранніх етапах взаємодії вірусу з чутливими клітинами [4 – 6].

Метою проведеної роботи була оцінка клінічної ефективності інгібітора протеолізу АКК

як противірусного профілактичного та лікувального засобу в період спалаху сезонного грипу та ГРВІ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення задач дослідження, впродовж епідемічного періоду на сезонний грип та інші ГРВІ (грудень 2011 р. лютий 2012 р.), 32 практично здоровим особам (лікарі-інтерни, клінічні ординатори, викладачі кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів УМСА, які обслуговували виклики хворих з ГРВЗ) запропонували інтраназальну інстиляцію та пероральний прийом 5 % розчину АКК (АКК, «Юрія-Фарм», Україна).

Критеріями включення учасників у дослідження були: їх добровільна згода з метою та об'ємом запланованих обстежень, із необхідністю призначення АКК у вигляді інтраназальних інстиляцій і перорального вживання та можливим ризиком виникнення побічних ефектів; вік 20 років і більше, відсутність будь-яких клінічних проявів ГРВІ та загострень супутньої патології.

Критеріями виключення були: наявна або передбачувана непереносимість фармакологічних препаратів з акцентом на інгібітори протеолізу, зокрема АКК; схильність до тромбозів та тромбоемболічних захворювань, захворювання нирок із порушенням їх функції, коагулопатії, вагітність, годування груддю, цереброваскулярна патологія, СНІД, алкогольна та наркотична залежність.

Також не включались в дослідження особи, які перенесли будь яку гостру респіраторну вірусну інфекцію перед проведенням цього дослідження.

За дизайном дослідження було відкритим, проспективним.

Середній вік досліджуваних колег складав $(29,7 \pm 3,2)$ року, жінок і чоловіків було відповідно 27 і 5 осіб.

Для систематизації доказів і порівняльної характеристики противірусної ефективності АКК учасники дослідження були поділені на 2 групи.

Першу групу склали 17 осіб, яким в якості профілактичного противірусного засобу призначили інтраназальну інстиляцію 5 % розчину АКК у кожен носовий хід по 2 – 3 краплі 3 – 4 рази на день протягом 10 днів.

Другу групу склали 15 досліджуваних, які приймали комбіновану профілактичну противірусну терапію у вигляді інтраназальних інстиляцій та ентерального прийому 80 – 100 мл 5 % розчину АКК на добу, розділивши добову дозу на 3 – 4 прийоми протягом 7 днів.

Безпеку профілактичної терапії оцінювали за частотою виникнення небажаних ефектів — будь-якого несприятливого явища, що виникло під час проведення дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клінічного спостереження, яке тривало протягом 3-х календарних місяців

епідемічного періоду на сезонний грип та інші ГРВІ за двома групами осіб, що знаходились в середках ГРВІ, в 1-й досліджуваній групі з часом захворіли на ГРВЗ 3 учасники.

У 2-й групі, в якій учасники дослідження отримували комбіновану інтраназально-пероральну профілактичну терапію 5 % розчином АКК впродовж 7 днів, випадків захворювання на сезонний грип чи на інші ГРВІ не відмічалось. Слід відмітити, що 3 особам 1-ї групи, у яких було виявлено ГРВЗ, з другого дня після виникнення ознак респіраторної інфекції, призначили, на фоні інтраназальної інстиляції АКК, пероральний прийом 5 % розчину АКК протягом 7 днів. В ході спостереження було відмічено, що катаральні симптоми у них регресували в середньому через $(5,0 \pm 0,4)$ дня, кашель — через $(6,0 \pm 0,3)$, а тривалість ознак трахеїту становила $(3,1 \pm 0,3)$ дня. У жодного із захворілих не відмічались ознаки геморагічного синдрому.

При комбінованому прийомі АКК вірогідно ($p > 0,05$) зменшувався термін симптомів інтоксикації, так тривалість лихоманки склала в середньому $(2,4 \pm 0,2)$ дня, головного болю — $(1,9 \pm 0,5)$, слабкості — $(3,0 \pm 0,5)$.

Отримані дані свідчать про те, що комбіноване використання АКК має сильнішу дію, яка спричиняє більш високу клінічну ефективність при лікуванні хворих на ГРВІ та призводить до вірогідного скорочення терміну лихоманки, інтоксикації й катаральних симптомів.

При оцінці безпеки та переносимості АКК при місцевому та ентеральному застосуванні не виявлялись достовірні відмінності між пацієнтами обох груп відносно частоти виникнення небажаних явищ. Найчастіше обстежених обох груп турбувала непостійна легка нудота. Всі небажані явища були незначно вираженими та не потребували відміни або ж корекції дози препарату.

Усе вище наведене підтверджує висновки авторів експериментальних та клінічних досліджень, які стверджують, що АКК, як інгібітор, гальмує підвищення протеолізу та проникнення вірусів різних типів, що значно знижує ризик розвитку ускладнень [6 – 10].

Альтернативним методом введення АКК є інгаляції за допомогою компресорного небулайзера. Небулайзерна терапія має високу клінічну ефективність завдяки тому, що діюча речовина безпосередньо попадає в вогнище запалення.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що призначення комбінованого (інтраназально-перорального) прийому АКК є ефективним лікарським засобом для профілактики і лікування сезонного грипу та інших ГРВІ — має швидкий початок дії, високий профіль безпеки, а при виникненні захворювання, скорочує періоди лихоманки, інтоксикації й катаральних симптомів, зменшує тривалість хвороби та ризик розвитку ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриневич О. Й., Грип H1N1: уроки / О.Й. Гриневич, І.Г. Маркович // Укр. мед. часопис. — 2010. — №5 (79). — С.28 – 32.
2. Гриневич А. И., Этиопатогенетическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности / А.И. Гриневич, В.И. Матяш // Укр. мед. часопис. — 2011. — №4 (84). — С.20 – 26.
3. Князевич В. М. Грип: моніторинг і прогноз розвитку епідемії, епідеміологічні особливості епідемії грипу А H1N1 в Україні в епідемії 2009/2010рр. та першочергові заходи протидії / В.М. Князевич, Л.М. Мухарська, І.В. Шпак та ін. // Інфекційні хвороби. — 2010. — №1. — С.5 – 14.
4. Лозицький В. П. Амінокапронова кислота засіб для лікування і профілактики грипу та ГРВІ / В.П. Лозицький, А.С. Федчук, Т.Л. Грідіна, С.В. Поздняков // Український хіміотерапевтичний журнал. — №1-2 (23) 2010. — С.74 – 77.
5. Лозицький В. П. Участие системы протеолиза в реализации вирулентности вируса гриппа и развитии инфекционного процесса. Противовирусное действие ингибиторов протеаз. / В.П. Лозицький и соавт. // Вопросы вирусологии. — 1987. — №4. — С.413 – 419.
6. Лозицький В. П. Противовирусное действие официальных препаратов Е-аминокапроновой кислоты и унитиола относительно вирусов гриппа птиц / В.П. Лозицький и др. // Одесский медицинский журнал. — 2006. — №3. — С.4 – 7.
7. Зайцев А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев // Лечащий врач. — 2008. — С.42 – 45.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від. 12.08.2009р. №590 «Про затвердження методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання». Укр. мед. часопис. — 2010. — С.24 – 29 (<http://www.umj.com.ua/article/8047>).
9. Пинчук М.П. Роль иммунных нарушений при гриппе и пути их коррекции / М.П. Пинчук // Новая медицина тысячелетия, 2. — 2010. — С.16 – 23.
10. Woodhead M., Lavanehy D., Jonston S. et al. Neuraminidase inhibitors: progress in the management of influenza / Int. J. Clin. Pract. 2000. vol. 54, — № 9. — P.604 – 610.
11. Nicoll A. A new decade a new seasonal influenza: the Council of the European Union Recommendation on seasonal influenza vaccination / A.A. Nicoll // Euro Surveill., 15(1). — 2010. — P.19 – 45.
12. World Health Organization. EuroFlu Weekly Electronic Bulletin. — 2010. (http://www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi).