

ГРВІ: ВИБІР ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ АМБУЛАТОРНИХ ХВОРИХ

¹ ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, Україна

² Науково-виробничий центр ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія ЕРБІС», Київ, Україна

³ КНП ЦПМСД Дарницького району м. Київ, Україна

Висвітлено основні аспекти епідсезону захворювань на гострі респіраторні вірусні інфекції (2022–2023 рр.). Виділено лікарські засоби, що найчастіше реалізовувались в аптечній мережі як протівірусні та імунотропні лікарські препарати. Проведено аналіз відповідності лікарських засобів до бажаних вимог щодо препаратів для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, в тому числі грипу та COVID-19.

Ключові слова: ГРВІ, грип, COVID-19, лікування, прямі протівірусні препарати.

V. I. Matyash¹, M. I. Dzeman², Yu. O. Smishchuk³

ARVI: CHOICE OF ETIOTROPIC THERAPY FOR OUTPATIENTS

¹ SI "L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine"

² Research and production center of ERBIS LLC, PE "ERBIS Laboratory", Kyiv, Ukraine

³ KNP CPMSD Darnytsky District, Kyiv, Ukraine

The main aspects of the epidemic season of acute respiratory viral infections (2022–2023 yr.). Medicinal products that were most often sold in the pharmacy network as antiviral and immunotropic drugs were identified. An analysis of the compliance of medicines with the desired requirements was carried out regarding drugs for the treatment of acute respiratory viral infections, including influenza and COVID-19.

Key words: ARVI, influenza, COVID-19, treatment, direct antiviral drugs.

Генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Тедрос Аданом Гебреесус 5 травня 2023 року оголосив про скасування статусу пандемії коронавірусу COVID-19 [1]. Пандемію цього коронавірусу як глобальну надзвичайну ситуацію було запроваджено в березні 2020 року. За три роки боротьби із пандемією ВООЗ зафіксувала 7 млн смертей, але їхня реальна кількість, за словами очільника ВООЗ, значно вища і може сягати й 20 млн випадків. В Україні за період від початку (2020 р.) до 48-го тижня 2022 року зареєстровано 5 350 380 випадків інфекції COVID-19, з яких 110 694 закінчилися летально (2,1%) [2]. На думку більшості експертів, зараз епідемічний процес COVID-19 наблизився до сезонних респіраторних інфекцій. Оголошуючи скасування статусу пандемії коронавірусу COVID-19, Т. А. Гебреесус також наголосив: «Минулого тижня від COVID-19 кожні три хвилини гинула людина – і це лише смерті, про які ми знаємо. Просто зараз тисячі людей у всьому світі борються із хворобою в реанімації, мільйони живуть із виснажливими наслідками COVID-19. Вірус нікуди не подінеться. Він все ще вбиває та мутує. Як і

раніше, існує ризик появи нових варіантів, що викликають спалах захворювань і смертей».

Більшість експертів погоджуються, що за своїми характеристиками епідемічний процес COVID-19 фактично вже пройшов класичний шлях розвитку і наблизився до сезонних респіраторних інфекцій. Відбулось закономірне зниження вірулентності SARS-CoV-2 на тлі зростання його контагіозності. Відповідно, спостерігається більш легкий клінічний перебіг захворювання і зниження летальності. За умов формування колективного імунітету до збудника коронавірусної хвороби, його зміни (мутації) жорстко контролюються потребою виживання вже в освоєних ним нозоареалах та здатністю до захоплення нових. Глобальна лабораторна мережа ВООЗ разом зі спеціальною Робочою групою з еволюції вірусу SARS-CoV-2 з січня 2020 року уважно стежать за його розвитком [2]. І на сьогоднішній день у всьому світі виявлено вже сотні варіантів цього вірусу. Тож з 2020 року ВООЗ проводить розподіл багаточисельних варіантів штамів SARS-CoV-2 на такі, що викликають зацікавленість і ті, що несуть потенційну загрозу [3, 4].

На території України на кінець літа 2023 року циркулювало 14 штамів SARS-CoV-2 (2019-nCoV) [5]. Вже є повідомлення про початок розповсюдження між країнами різновиду Omicron – Pirola (BA.2.86). На сьогодні в Україні цей різновид поки не фіксується [5].

Згідно з даними щотижневого спільного бюлетеню ВООЗ та Європейського центру профілактики та контролю захворювань, в епідемічному сезоні 2022–2023 тривала одночасна циркуляція вірусів грипу та коронавірусної інфекції COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [6].

Результати досліджень зразків матеріалів, відібраних від пацієнтів із грипopodobними захворюваннями в минулому сезоні, свідчать про циркуляцію в Україні вірусів грипу: А (87,1% від усіх вірусів грипу); А (H1)pdm09; А (H3); А не субтипований; В; та інших вірусів респіраторної групи інфекцій, з них: парагрип, аденовіруси, РС-віруси, риновіруси, бокавіруси, коронавіруси (типів OC-43, E-229, NL-63, HKU-1), метапневмовіруси, SARS-CoV-2 (61,8% від усіх інших вірусів ГРВІ, за винятком вірусів грипу) [7].

Всі збудники гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) відрізняються високою контагіозністю, оскільки передаються повітряно-крапельним шляхом, вражають верхні дихальні шляхи (ВДШ) і мають загальні патогенетичні механізми розвитку інфекції (табл. 1) [8,9,10,11].

Таблиця 1. Патогенез розвитку ГРВІ

Стадії розвитку ГРВІ	Механізми розвитку інфекції	Клінічні симптоми
Проникнення вірусу в організм	Слизова оболонка респіраторного тракту	Симптоми подразнення респіраторного тракту
Розвиток та розмноження вірусу	Розмноження у вхідних воротах інфекції (носі, носоглотці, гортані), вивільнення віріонів, руйнування уражених клітин епітелію	Розвиток катарального синдрому (нежить, захриплість голосу, сухий кашель). Температура зазвичай не підвищується
Вірусемія з поширенням вірусу в організмі	Вірус потрапляє у кров	Розвиток симптомів загальної інтоксикації (озноб, головний біль, ломота в спині та кінцівках), порушення роботи органів і систем, підвищення температури
Активізація імунної відповіді	Вироблення організмом антитіл до вірусу	Симптоми інтоксикації слабшають
Одужання	Очищення ВДШ від уражених вірусом шарів епітелію	Нежить і вологий кашель з відходженням мокротиння

Грип та COVID-19, на відміну від інших ГРВІ, можуть мати важкий перебіг із розвитком ускладнень, які в найбільш важких випадках призводять до летальності [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Незважаючи на загальні патогенетичні механізми розвитку, через широку поширеність і різноманіття збудників ГРВІ, виникає необхідність проведення диференціального діагнозу з метою встановлення точного збудника ГРВІ для вибору тактики лікування, етіотропної терапії та попередження ускладнень [19, 20, 21].

Схожа клінічна симптоматика різних ГРВІ зазвичай ускладнює постановку діагнозу, точна діагностика можлива лише після проведення лабораторної діагностики, яка допомагає верифікувати вірус. Крім

того, етіологічна структура ГРВІ не буває однорідною, оскільки під час епідемії грипу циркулюють інші віруси ГРВІ [22, 23, 24]. Для верифікації збудника того чи іншого типу ГРВІ застосовують специфічні лабораторні методи дослідження [25, 26, 27].

Цінність діагностичних тестів виявлення збудника визначається їх чутливістю і часом, який витрачається на отримання результату.

Серологічні методи (реакція гальмування гемаглютинації (РГГА), реакція зв'язування комплементу (РЗК), реакція нейтралізації (РН), імуноферментний аналіз (ІФА)) дозволяють визначати наявність антитіл до вірусів у сироватці крові хворих. Однак вони мають обмежене застосування для діагностики ГРВІ, оскільки не можуть бути використані на ранніх стадіях захворювання. Це пов'язано з тим, що антитіла з'являються у крові від 5 діб до 2-х тижнів після інфікування, а до цього часу хворі зазвичай одужують і лабораторна верифікація інфекційного агента стає неактуальною для хворого. Основне значення серологічних методів – це ретроспективна діагностика грипу та інших ГРВІ, що дозволяє побічно визначити спектр вірусів, які циркулюють у людській популяції. Їх також широко застосовують для оцінки поствакцинальної імунної відповіді [27].

Вірусологічні методи дозволяють виділити віруси від хворого, це дає можливість вивчати їхні біологічні властивості. Така інформація дуже важлива для зіставлення циркулюючих епідемічних штамів вірусу грипу та еталонних штамів, для розробки рекомендацій щодо лікування й профілактики грипу, а також для визначення складу протигрипозної вакцини на майбутній епідемічний сезон. Виділення вірусів грипу проводять на 10–12-денних курячих ембріонах або на чутливій культурі клітин. Вірусологічне дослідження є найбільш тривалим, трудомістким і дороговартісним методом, тому його використовують тільки в епідеміологічній практиці та наукових дослідженнях.

РІФ (реакція імунофлюоресценції) – доступний метод діагностики, що широко застосовується для розшифрування етіології вірусних респіраторних захворювань, однак він має невисоку чутливість. Результат аналізу в більшості випадків лікар одержує лише через 2–3 дні, що пов'язано не стільки із тривалістю самої РІФ, скільки з необхідністю транспортування досліджуваних зразків [27].

ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) має високу чутливість, що дозволяє одержати вичерпну інформацію про збудника, прогнозувати характер перебігу та результат захворювання [28, 29].

Популярними є експрес-методи діагностики вірусів-збудників ГРВІ, до яких належить імунохроматографічний тест. Метод простий, не вимагає спеціального навченого персоналу й може бути застосований для діагностики в амбулаторних умовах і біля «ліжка хворого». Чутливість і специфічність цього методу становлять 90–95%, а час ідентифікації вірусу може бути скорочено до 10–15 хвилин. За чутливістю експрес-тести (cito-tests) поступаються тільки ПЛР. Тому лікар повинен враховувати, що негативний результат швидкого тесту не обов'язково означає відсутність інфекції. Крім того, цей метод, як і РІФ, необхідно проводити при перших ознаках захворювання протягом перших 2 діб.

Остаточна верифікація ГРВІ, в тому числі грипу та COVID-19, можлива після вірусологічного дослідження, тому необхідно в перші 2–3 дні організувати забір мазка з носоглотки для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) зі зворотною транскрипцією в реальному часі. Забір мазка слід рекомендувати при перших ознаках застуди. Зразок можна зберігати за температури до +4 °С трохи більше 24 год [30]. Для розуміння етіологічної ролі намагаємося проводити ПЛР-діагностику грипу у всіх можливих випадках першого контакту і обов'язково при важкому перебігу або ускладненнях, сепсисі тощо [31].

Отже, для діагностики респіраторних вірусів потрібен час. Натомість лікувати пацієнтів з ГРВІ, особливо грипом та COVID-19, необхідно вже в перші години, не очікуючи результатів лабораторних досліджень. Протягом першої доби наростають симптоми інтоксикації – загальна слабкість, головний біль, нежить, кашель, а також підвищується ризик розвитку ускладнень, особливо в дітей, пацієнтів літнього віку та вагітних [16, 23, 32, 33, 34]. Важливість постановки точного діагнозу (у перші дні хвороби) диктується ймовірністю виникнення ускладнень, характерних для кожного окремого типу ГРВІ. При цьому необхідно пам'ятати, що максимальне вірусне навантаження, особливо при грипі, досягається протягом 3–х діб з моменту інфікування, а відповідна реакція імунної системи синтезом імуноглобулінів відбувається, в середньому, через 5 діб, що може призвести до виникнення ускладнень перебігу хвороби. Наприклад, при парагрипі можливий розвиток звуження гортані (круп) у дітей раннього віку. У деяких випадках круп, що блискавично розвивається, може призвести до смерті дитини [19, 22, 28, 31]. При респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції існує високий ризик розвитку бронхопневмонії та інших бронхолегеневих ускладнень, що вимагають спеціального лікування [23]. Аденовірусна інфекція може часто ускладнюватися ангіною [35]. При грипі існує ризик розвитку гіпертоксичних форм із крововиливами у внутрішні органи (особливо в легені), уражень нервової системи [11, 14]. При COVID-19 можливий розвиток різних ускладнень, в тому числі пневмоній та гострого респіраторного дистрес-синдрому [16].

У зв'язку з відсутністю реальної можливості точно встановити тип збудника інфекції протягом перших 2–х діб захворювання, при виборі етіотропної терапії сімейному лікарю варто покладатися тільки на власний досвід оцінки симптомів захворювання та лікарські препарати для лікування ГРВІ, що існують в аптечній мережі. Водночас чим раніше (в перші години захворювання) буде призначено ефективне лікування препаратами прямої противірусної дії, тим безпечнішим буде перебіг захворювання. Особливо це стосується осіб з груп ризику: з ожирінням ($IMT \geq 32 \text{ кг/м}^2$); цукровим діабетом; хронічним обструктивним захворюванням легень; серцево-судинною патологією; хронічною хворобою нирок; анемією; вторинним імунодефіцитом (наприклад, алкоголізм, наркоманія, кахексія, цироз печінки, застосування імунодепресантів, онкопатологія); долевою або двосторонньою пневмонією; які постійно приймають ацетилсаліцилову кислоту; вагітних [31, 36, 37].

Формування інфекційних ускладнень ГРВІ пояснюється тим, що в умовах місцевого імунодефіциту вірусна інфекція сприяє трансформації сапрофітної флори в патогенну або активації патогенної флори ротової порожнини, бронхіального дерева. Наступне значення має транслокація вірусу з місця впровадження в інші віддалені органи та системи [38, 39, 40]. Як свідчить досвід, абсолютна більшість пацієнтів при маніфестації ГРВІ, грипу та COVID-19 не приймають прямих противірусних препаратів. Наприклад, при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) саме бактеріальна інфекція зумовлює появу внутрішньоальвеолярної запальної ексудації та рентгенологічно верифікованого інфільтрату тканини легень або гнійного трахеобронхіту. Як і раніше, 82% хворих опиняється у стаціонарі через 4–5 днів від початку клінічних проявів вірусної інфекції [31].

Необхідно підкреслити, що принциповою позицією призначення препаратів з прямою противірусною дією є якнайшвидший початок їх прийому з моменту виникнення симптомів, бажано не пізніше перших 24–48 год захворювання [17, 18, 41, 42, 43, 44]. Тому у всіх випадках лікування ГРВІ противірусні засоби прямої дії сімейний лікар має починати призначати при першому зверненні захворілої особи. Це пов'язано з тим, що при першому контакті неможливо диференціювати респіраторний вірус та ймовірність тяжкості перебігу захворювання (від легких катаральних явищ до блискавичної течії з формуванням токсичного геморагічного набряку легень, фатальної геморагічної пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому) та можливих інших ускладнень.

Враховуючи етіопатогенетичні аспекти ГРВІ, в тому числі COVID-19 та грипу, шляхи й механізми інфікування, препарати вибору для їх лікування повинні мати такі основні фармакодинамічні властивості [17, 18, 34, 45]:

- пряму противірусну дію на всіх стадіях розвитку вірусної інфекції в організмі людини;
- пряму противірусну дію широкого спектру (впливати як на РНК- так і на ДНК-віруси);
- пригнічення нейрамінідазної активності вірусів грипу;
- пригнічення активності 3 CL-протеази та РНК-залежної РНК-полімерази вірусів SARS-CoV-2;
- контакт зі слизовою оболонкою ВДШ;
- протизапальні та антиоксидантні механізми дії;
- імуотропну дію, без розвитку рефрактерності імунної системи.

Відсутність досліджень впливу препарату на розвиток рефрактерності (тимчасовий параліч) імунної системи від застосування лікарських препаратів, особливо на тлі персистенції в організмі інших вірусних інфекцій, може викликати імунний дистрес-синдром, який характеризується послідовними стадіями: імунотоксикоз – імунодефіцит – імунопараліч (функціональна неспроможність моноцитів) [46].

В минулому епідсезоні на фармацевтичному ринку України для лікування ГРВІ активно використовувались засоби, зазначені в таблиці 2. Необхідно наголосити, що вказані препарати були призначені як сімейними лікарями, так і самостійно купувалися в аптечній мережі хворими або їх рідними.

Таблиця 2. Препарати, які найчастіше використовували для лікування ГРВІ, з переліком важливих властивостей, виділених на основі аналізу інформації, викладеній в інструкціях (затверджені МОЗ України) для медичного застосування лікарських засобів, та рейтинг зазначених препаратів

Критерії оцінки лікарського засобу для лікування ГРВІ	Новірін	Гропрінозин	Ізопрінозин	Гропівірін	Протефлазід	Амізон	Аміксин	Сельтавір	Ремагтадин	Гомеопатичні препарати			
										Ергоферон	Афлубін	Енгістол	Анаферон
Противірусна дія на більшість РНК- та ДНК-вмісних вірусів (+), а не лише на обмежену групу вірусів (-)	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
Пряма противірусна дія на вірус SARS-CoV-2 (+)	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Імунотропна дія (+)	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
Наявність досліджень про відсутність рефрактерності імунної системи (при імунотропній дії) (+)	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Використання при вагітності (+)	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-
Фармакокінетика (+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Загальна сума балів (рейтинг)	3	3	3	3	6	3	3	2	1	2	3	1	2
Застосування обмежені віком	з 1-го року	з 1-го року	з 1-го року	з 1-го року	з народження	з 6-ти років**	з 7-ми років	з 1-го року	з 10-ти років	з 6-ти місяців	з 2-х років краплі, з 5-ти років табл.	з народження	з 1-го місяця***
Тривалість мінімального курсу лікування, діб	5	5	5	5	5	7	10	5	5	до одужання	5-7	7-14	до одужання
Ціна мінімального курсу лікування для дорослого (грн)*	249	398	1300	269	214	363	393	522	120	від 242	від 103	330	від 160
<p>* за даними https://tabletki.ua [47] на вересень 2023; ** з 3-х років Амізончик; *** Анаферон дитячий</p>													

Згідно з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів, про які йде мова в табл. 2, механізм дії препаратів для лікування ГРВІ полягає у наступному.

Лікарські засоби Новірін®, Гропрінозин®, Ізопрінозин, Гропівірін®. Діюча речовина препаратів – інозин пранобекс. Противірусні засоби з імуномодулюючими властивостями. Препарати нормалізують (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету, індукуючи дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і Т1-хелперів, потенціюючи індукцію лімфопроліферативної відповіді у мітогенних або антигенактивних клітинах. Моделюють цитотоксичність Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, функцію Т8-супресорів і Т4-хелперів, а також збільшують кількість імуноглобуліну G та поверхневих маркерів компліменту. Збільшують синтез інтерлейкіну-1 (IL-1) та синтез інтерлейкіну-2 (IL-2), регулюють експресію рецепторів IL-2. Препарати суттєво збільшують секрецію ендогенного гамма-інтерферону і зменшують вироблення інтерлейкіну-4 в організмі. Підсилюють дію нейтрофільних гранулоцитів, хемотаксис та фагоцитоз моноцитів і макрофагів. Пригнічують синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини і пригнічують приєднання аденовірусної кислоти до вірусної іРНК [48, 49, 50, 51].

Зазначені лікарські засоби мають ту саму діючу речовину – інозин пранобекс, аналогічні стосовно механізму дії (дещо відрізняється в інструкції тільки Нові-

рін®, чого не повинно бути, оскільки це препарат-генерик) та мають суттєвий вплив на імунну систему організму хворої людини, але на превеликий жаль, в доступній літературі відсутня інформація про вивчення рефрактерності імунної системи при їх використанні [45]. В науковій літературі також не вдалося знайти пояснень стосовно специфічного механізму противірусної дії зазначених препаратів, хоча в останні роки з'явилися декілька літературних оглядів щодо ефективності застосування і механізмів дії інозину пранобексу [52, 53, 54]. Виражений акцент в них зроблено на імуномодулюючих властивостях інозину пранобексу і зокрема на активації ланок клітинного імунітету. Зазначається, що для пояснення імуномодулюючих та противірусних властивостей інозину пранобексу було постульовано декілька механізмів дії, а саме, що інозин пранобекс може впливати як на гуморальну, так і на клітинно-опосередковані ланки імунної системи таким способом, що він посилює імунну відповідь хазяїна, а також може проявляти противірусні ефекти, які вважаються вторинними щодо цього імунопотенціалу. Фактично, з одного боку, синтез клітинної РНК та білка помітно пригнічується невдовзі після вірусної інфекції, а з іншого боку, інозин пранобекс посилює синтез РНК клітини хазяїна та знижує синтез вірусної РНК [55, 56]. Найбільш ймовірною є гіпотеза про механізми, завдяки яким інозин впливає на метаболічні процеси в клітинах через аденозинові рецептори. Водночас, хоча

теза про те, що інозин зв'язується з рибосомами інфікованих вірусом клітин та змінює конфігурацію рибосом і впливає на вірус-специфічні синтези в клітинах, час від часу спливає, але доказових досліджень, які б підтверджували цей факт за останні десятиріччя не простежується. Виходячи з проаналізованих наукових публікацій, інозин пранобекс є потужним активатором клітинного імунітету при вірусних інфекціях, однак механізму прямої антивірусної дії в доступній літературі простежити не вдалося.

Протефлазід®. 1 мл крапель містить 1 мл рідкого екстракту протефлазід (вміст флавоноїдів не менше 0,32 мг/мл у перерахунку на рутин, вміст карбонових кислот не менше 0,30 мг/мл у перерахунку на яблучну кислоту) із трави щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.) (1:1).

Флавоноїди, які входять до складу препарату, пригнічують реплікацію ДНК- та РНК-вірусів як *in vitro*, так і *in vivo*. При проведенні доклінічних та клінічних досліджень виявлена та доведена протівірусна дія препарату щодо вірусів герпесу, гепатитів, папіломавірусів, ВІЛ-інфекції, грипу та гострих респіраторних інфекцій. Доведено, що механізм прямої протівірусної дії полягає в інгібуванні вірусоспецифічних ферментів – ДНК- та РНК-полімераз, тимідинкінази, зворотної транскриптази, 3CL-протеази та нейрамінідази. Протефлазід® пригнічує активність 3CL-протеази коронавірусу SARS-CoV-2, що підтверджено методом молекулярного докінгу та при використанні набору для аналізу, який містить 3CL-протеазу з міткою MBP (мальтозо-зв'язуючий білок коронавірусу SARS-CoV-2). Методом подвійного аналізу гена-репортера люциферази Renilla (відтворює реплікацію сезонного коронавірусу CoV-229E) показано, що препарат її блокує. В доклінічних дослідженнях *in vitro* на культурах клітин мавпи (Vero E6) та людини (A549/ACE2) показана протівірусна активність препарату проти пандемічного коронавірусу людини SARS-CoV-2 – зі значним пригніченням реплікації вірусу. Препарат має імунотропні властивості. Захищає слизові оболонки, нормалізуючи показники місцевого імунітету (лактоферин, секреторний імуноглобулін А, лізоцим та С3 компонент комплементу). Встановлено, що препарат є індуктором синтезу ендогенних α - та γ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекцій.

Клінічні дослідження показали, що за умови щоденного прийому, згідно з віковими дозами та схемами застосування, препарат не чинить імунотоксичної дії та не викликає рефрактерності (гіпореактивності) імунної системи: не спостерігається пригнічення синтезу альфа- та гамма-інтерферонів, що дає можливість, у разі необхідності, застосовувати препарат протягом тривалого часу.

Препарат має антиоксидантну активність, інгібує перебіг вільнорадикальних процесів, тим самим запобігає накопиченню продуктів перекисного окислення ліпідів, посилюючи антиоксидантний статус клітин, зменшує інтоксикацію, сприяє відновленню організму після перенесеної інфекції та адаптації до несприятливих навколишніх умов.

Препарат є модулятором апоптозу, підсилює дію апоптозіндукуючих речовин та активує каспазу 9, чим сприяє елімінації уражених вірусом клітин та первинній профілактиці виникнення хронічних захворювань на фоні латентних вірусних інфекцій.

Препарат попереджає рецидиви захворювання та пролонгує період ремісії.

Аналогічну дію має і лікарський препарат Флаво-вір®, сироп [57, 58].

Амізон®. Діюча речовина: енісаміум йодид. Протівірусна дія енісаміуму пов'язана з пригніченням РНК-полімерази вірусу грипу. Енісаміум йодид ефективно пригнічував реплікацію вірусу SARS-CoV-2 *in vitro* в клітинах Caco-2. Енісаміум чинить протівірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro* [59].

Амізон® Макс. Діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид). Протівірусна дія енісаміуму пов'язана з прямим пригніченням РНК-залежної РНК-полімерази вірусу грипу та SARS-CoV-2. Енісаміум чинить протівірусну дію проти різних штамів вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2, H5N1, H7N9), вірусу грипу В, респіраторно-синцитіального вірусу, а також штамів альфа-коронавірусу NL-63 та бета-коронавірусу SARS-CoV-2 *in vitro*. Енісаміум йодид продемонстрував ефективність відносно штамів вірусу грипу типу А та В у дослідженнях *in vitro* з використанням диференційованих нормальних людських бронхо-епітеліальних клітин людини (NHBE), клітин гепатоцелюлярної карциноми людини (HepG2), клітин рабдоміосаркоми людини (RD), клітин колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2). У тхорів, як репрезентативній тваринній моделі для дослідження грипу, енісаміум йодид скорочував час виділення вірусу грипу через носові змиви тхорів порівняно з контрольною групою плацебо [60].

Амізончик®. Діюча речовина: амізон® (енісаміум йодид). Енісаміум йодид – похідне ізонікотинової кислоти. Проявляє інгібуючий вплив на віруси грипу, має інтерференогенні властивості, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій, чинить протизапальну, жарознижувальну та анальгетичну дію. Протівірусна дія Амізончику® пов'язана з безпосереднім його впливом на гемаглютиніни вірусу грипу, внаслідок чого віріон втрачає здатність приєднуватися до клітин-мішеней для подальшої реплікації. Протизапальна дія є результатом стабілізації клітинних і лізосомальних мембран, уповільнення дегрануляції базофілів, антиоксидантної дії, нормалізації рівня простагландинів, циклічних нуклеотидів та енергетичного обміну у вогнищі запалення. Жарознижувальні властивості даного засобу зумовлені впливом на терморегулюючі центри мозку. Анальгезуюча дія засобу здійснюється через ретикулярну формацію стовбура мозку. Енісаміум йодид посилює персистуючий імунітет шляхом підвищення рівня ендогенного інтерферону в плазмі крові в 3-4 рази, лізоциму та збільшення титру антитіл до збудників інфекцій, а також клітинного імунітету – за рахунок стимуляції функціональної активності Т-лімфоцитів і макрофагів. Даний засіб є потужним індуктором ендогенного інтерферону [61].

Не дивлячись на те, що до складу Амізон®, Амізон® Макс та Амізончик® входить та сама діюча речовина

на енісаміум йодид, не зрозуміло, чому протівірусний механізм дії препаратів Амізон®[®], Амізон® Макс та Амізончик®[®] відрізняються. Водночас, як Амізон® та Амізон® Макс пригнічують РНК-полімеразу вірусу грипу, протівірусна дія Амізончик®[®] пов'язана з безпосереднім його впливом на гемаглютиніни вірусу грипу. Виникають законні питання: перше – то який механізм протівірусної дії у енісаміуму йодиду, якщо він є? Друге – Амізончик®[®] має імунотропну дію, посилюючи «персистуючий імунітет», має «жарознижувальні властивості» та «аналгезуючу дію», водночас, як для препаратів Амізон® та Амізон® Макс зазначені дії не притаманні, не дивлячись на те, що діюча речовина у всіх трьох препаратів та сама – енісаміум йодид. При наявності імунотропної дії у препараті Амізончик®[®], інформація щодо реакції імунної системи на рефрактерність в інструкції відсутня.

Сельтавір®. Діюча речовина – озельтамівіру фосфат є пропрепаратом активного метаболіту (озельтамівіру карбоксилату), який вибірково інгібує нейрамінідазу вірусів грипу – фермент, що каталізує процес вивільнення новоутворених вірусних частинок з інфікованих клітин, їх проникнення у неінфіковані клітини та подальше поширення вірусу в організмі. Озельтамівіру карбоксилат інгібує нейрамінідазу вірусів грипу типів А та В *in vitro*. Озельтамівіру фосфат пригнічує реплікацію вірусу та його патогенність *in vitro*. Озельтамівір при пероральному застосуванні пригнічує реплікацію вірусів грипу типів А та В та його патогенність на моделях грипозної інфекції у тварин *in vivo* при антивірусній експозиції, що досягалася у людини при застосуванні дози 75 мг 2 рази на добу. Антивірусна активність озельтамівіру була підтверджена щодо вірусів грипу типів А та В в експериментальних дослідженнях у здорових добровольців [62].

Аміксин® ІС (тилорон, код АТХ L03A X, імуностимулятор) – імуномодулюючий та протівірусний засіб. Стимулює утворення в організмі α , β , γ -інтерферонів. Основними продуцентами інтерферону у відповідь на введення лікарського засобу є клітини епітелію кишечника, гепатоцити, Т-лімфоцити та гранулоцити. Після прийому внутрішньо максимум продукції інтерферону визначається у послідовності «кишечник – печінка – кров» через 4–24 години. Стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, залежно від дози посилює антитілоутворення, зменшує ступінь імунодепресії, відновлює співвідношення Т-супресори/Т-хелпери. Ефективний проти широкого кола вірусних інфекцій, у тому числі проти вірусів грипу, інших гострих респіраторних вірусних інфекцій, гепатитів А, В, С і герпесвірусів. Механізм антивірусної дії пов'язаний із інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів. У ході досліджень на тваринах (курячих та качиних ембріонах) доведено високу протівірусну активність лікарського засобу відносно збудника високопатогенного пташиного грипу (ВППГ) штаму H5N1, а також (у досліджах на курах) значну імуностимулювальну та ад'ювантну активність щодо антигенів збудника ВППГ [63]. В інструкції відсутня інформація стосовно впливу Аміксин® ІС на рефрактерність імунної системи.

Ремантадин-КР®. Ремантадину гідрохлорид – похідне амантадину, має виражену протівірусну

активність. Ефективний щодо різних вірусів грипу типу А, а також проявляє антитоксичну дію при грипі, спричиненому вірусом типу В. Ремантадин інгібує реплікацію вірусу на ранніх стадіях циклу за рахунок порушення формування вірусної оболонки. Генетичні дослідження показали, що важливе значення у протівірусній дії ремантадину відносно вірусу грипу А має специфічний білок гену М2 віріона. *In vitro* ремантадин інгібує реплікацію всіх трьох виявлених у людини антигенних підтипів (H1N1, H2N2, H3N3) вірусу грипу [64].

Ергоферон®. Гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до гістаміну афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг; антитіла до CD4 афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 – 6 мг. Протівірусний засіб, антигістамінний засіб. Спектр фармакологічної активності препарату включає в себе протівірусну, імуномодулюючу, антигістамінну, протизапальну дію [65].

Афлубін®. Комплексний гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Gentiana D1 3,6 мг, Aconitum D6 37,2 мг, Bryonia D6 37,2 мг, Ferrum phosphoricum D12 37,2 мг, Acidum sarcolacticum D12 37,2 мг. Лікарський засіб має пряму протівірусну дію, а також стимулює синтез інтерферону та клітинну ланку імунітету, що дозволяє використовувати його на різних стадіях інфекційного процесу (як для профілактики, так і для лікування). При застосуванні з лікувальною метою препарат зменшує озноб та сприяє нормалізації температури тіла; зменшує запалення верхніх дихальних шляхів, нежить та кашель; зменшує головний біль та слабкість; зменшує біль у м'язах і суглобах; активізує захисні сили організму; прискорює одужання, запобігає розвитку ускладнень. При застосуванні з профілактичною метою препарат зміцнює загальну опірність організму; підвищує місцевий імунітет верхніх дихальних шляхів; знижує імовірність захворювання на грип та застуду [66].

Енгістол®. Комплексний гомеопатичний препарат. Діючі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 37,5 мг, Sulfur D10 – 37,5 мг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 75 мг. Фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості для гомеопатичних препаратів не визначаються. Показання: у комплексному лікуванні грипу та інших вірусних захворювань [67].

Анаферон®. Гомеопатичний препарат. Діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С200 – 3 мг. Лікарський засіб застосовується для лікування і профілактики ГРВІ та грипу. При профілактичному та лікувальному застосуванні чинить протівірусну дію. Препарат знижує концентрацію вірусу в уражених тканинах, діє на систему ендогенних інтерферонів та пов'язаних з ними цитокинів, індукує утворення ендогенних «ранніх» інтерферонів (ІФН α/β) та γ -інтерферону (γ -ІФН) [68].

Анаферон® дитячий. Комплексний гомеопатичний препарат. Діюча речовина: 1 таблетка містить антитіла до гамма інтерферону людини афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С50 –

3 мг. Має активність, яка зазначена для препарату Анаферон® [68, 69].

Існує науково обґрунтована думка, що дія гомеопатичних засобів зумовлена ефектом плацебо. У гомеопатичних препаратах концентрація діючої речовини вкрай низька (аж до досить високої ймовірності повної відсутності діючих речовин у конкретній лікарській формі), а концентрація домішок значно перевищує вміст основної речовини [45, 70]. Сучасні методи дослідження не можуть підтвердити або спростувати факт наявності настільки малих кількостей речовини в препараті. У такий спосіб порушується одна з вимог до лікарських засобів – дотримання однакової концентрації діючої речовини у препараті. Крім того, дослідити фармакокінетичні особливості гомеопатичних препаратів неможливо (табл. 2).

Противірусні препарати, що застосовуються для лікування ГРВІ, мають свої обмеження в різних вікових групах та особливо в період вагітності (табл. 2), про що необхідно пам'ятати при виборі препарату для лікування ГРВІ.

Тривале застосування препаратів з інтерферон-індукуючою активністю може призвести до виснаження імунної системи та активації інших інфекцій (як вірусних, так і бактеріальних), розвитку хронічних захворювань. У доступній літературі є лише поодинокі доказові дослідження з вивчення імунологічної рефрактерності при застосуванні противірусних препаратів з імунологічним механізмом противірусної дії [71]. Доведено, що Протефлазід® не зумовлює розвиток рефрактерності. Його застосування протягом 6–9 місяців не призводило до втрати здатності індукувати α -і γ -інтерферони імунокомпетентними клітинами [72]. У доступній літературі ми не знайшли результатів досліджень інших противірусних препаратів, що стимулюють вироблення інтерферону, які б підтвердили відсутність розвитку рефрактерності імунних клітин при їх застосуванні, а використання таких препаратів може призвести до серйозних ускладнень, в тому числі летальних наслідків такого лікування.

Враховуючи поліетіологічність ГРВІ, особливості перебігу та розвитку, особливості імунітету, базисний препарат для емпіричного лікування повинен мати пряму противірусну дію на більшість РНК- та ДНК-вірусів. Важливо, щоб засіб був спроможним блокувати РНК- або ДНК-полімерази вірусів, мав вплив на основні патогенетичні ланки розвитку інфекції, включаючи захист слизових оболонок фарингіальних воріт, блокував нейрамінідазу вірусу грипу, пригнічував активність 3CL-протеази вірусів SARS-CoV-2, мав імунологічну дію (без розвитку рефрактерності імунної системи), антиоксидантні та протизапальні властивості за наявності високого ступеня безпеки. Економічна доступність такого засобу також є суттєвим фактором для широкого застосування при лікуванні ГРВІ (табл. 2).

Аналізуючи наведені дані стосовно механізмів дії та деяких особливостей окремих препаратів, які використовуються для лікування ГРВІ, найбільш оптимальним препаратом вибору для лікування ГРВІ є лікарський засіб Протефлазід®, краплі та його лікарська форма для дітей – сироп Флавовір®. Згідно з рейтингом, що наведений в табл. 2, Протефлазід®,

порівняно з іншими препаратами, набирає найбільшу суму балів – 6.

Протефлазід® – оригінальний препарат на рослинній основі, який має механізм прямої противірусної дії на віруси ГРВІ, перешкоджає репродукції вірусів, пригнічує нейрамінідазну активність вірусу грипу, пригнічує активність 3CL-протеази вірусів SARS-CoV-2. [17, 18]. Крім того, Протефлазід® має імунологічну активність, індукує синтез ендogenous α - і γ -інтерферонів, водночас не викликаючи рефрактерності імунної системи [34, 72]. Така властивість лікарського препарату зберігає здатність імунної системи до адекватного імунного захисту. Протефлазід® відповідає вимогам токсикологічної безпеки при призначенні дітям молодшого віку (0–6 років), у період вагітності та годування груддю [34, 73]. Випускають Протефлазід® у рідкій лікарській формі, що забезпечує контакт діючої речовини безпосередньо з клітинами органу-мішені (слизові оболонки верхніх дихальних шляхів), захищаючи фарингіальні ворота від потрапляння вірусної інфекції. Протефлазід® також має антиоксидантний механізм дії [73]. В останні роки активно вивчали протизапальну дію препарату Протефлазід®. Встановлено, що протизапальна дія зумовлена зменшенням рівня експресії фактору Nrf2 у легенях інфікованих вірусом тварин в 10 разів в порівнянні з інфікованими тваринами, які не отримували лікарський засіб Протефлазід® [74]. Встановлена протизапальна дія Протефлазиду особливо важлива при лікуванні грипу та COVID-19.

Необхідно підкреслити, що в минулих сезонах, з урахуванням доказових даних із доклінічних досліджень, результатів клінічного використання та рекомендацій, викладених в інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протефлазід®» [75], медичні заклади сформували локальні клінічні протоколи первинної медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19). Амбулаторний етап». У зазначених протоколах рекомендовано використовувати Протефлазід®, краплі при легкому та середньому ступенях важкості в умовах амбулаторного лікування, оскільки прямі противірусні препарати мають призначатися безпосередньо, на самому початку захворювання, щоб попередити в організмі хворого небезпечне зростання вірусного навантаження. Розробники локальних протоколів вважають, що такий підхід дозволяє суттєво зменшити навантаження на стаціонари лікувальних установ [17].

Як свідчить багаторічний досвід, прямі противірусні препарати необхідно призначати якомога раніше, на самому початку захворювання ГРВІ, щоб попередити в організмі хворого небезпечне зростання вірусного навантаження та розвиток можливих ускладнень.

Протефлазід®, краплі та Флавовір®, сироп на підставі зазначених вище властивостей, є, на нашу думку, препаратами вибору, що найбільше відповідають етіопатогенетичним вимогам лікування ГРВІ у дорослих (у тому числі в період вагітності) та дітей, особливо це стосується лікування пацієнтів з груп ризику, і можуть використовуватися в якості емпіричної противірусної терапії різноманітних гострих респіраторних вірусних інфекцій. Це необхідно знати лікарям клінік первинної медичної допомоги.

Література

1. ВООЗ. Пресконференція Електронний ресурс / Режим доступу: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Задорожна В. І., Шагінян В. Р., Сергеева Т. А., Винник Н. П. Розвиток епідемічного процесу COVID-19 в Україні [Текст] / Превентивна медицина. Теорія і практика. 2023. №1. С. 16–23.
3. Панченко Л. О., Васіна С. І., Звягольська І. Н., Попова Н. Г., Копча Ю. В. Емерджентні і ре-емерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема XXI століття [Текст] / Інфекційні хвороби. 2015. №4. С. 59–66.
4. Широбоков В. П. Коронавірус та інші емерджентні інфекції [Текст] / В. П. Широбоков. Український медичний часопис. 2020. 2(1). 136; III/IV [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/175048/koronavirus-ta-inshi-emerdzheni-infektsiy>
5. В Україні циркулює 14 штамів COVID-19 – МОЗ. Медична справа. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://medplatforma.com.ua/news/67524-v-ukraini-tsirkulyue-14-shtamiv-covid-19-igor-kuzin>
6. Weekly influenza overview. <http://flunewseurope.org>
7. Центр громадського здоров'я України. <fb.com/phc.org.ua>
8. Харламова Ф. С. Грип у дітей: лікування та профілактика ускладнень. Лікуючий лікар. 2007. 1. С. 23–28.
9. Unuvur E., Yildiz I., Kilic A. et al. Is acetaminophen as effective as an antihistaminodecongestant-acetaminophen combination in relieving symptoms of acute nasopharyngitis in children? A randomised, controlled trial. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007. 71(8): 1277–1285.
10. Sung R. Y. T., Chan P. K. S., Choi K. C. et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J. Clin. Microbiol.* 2008. 46(9): 3073–3076.
11. Андреева І. В., Стецюк О. У. Інфекції дихальних шляхів: новий погляд на старі проблеми. *Клін. мікробіол. антимікроб. хіміотер.* 2009. 11(2): 143–151.
12. Yewdell J., Garcia-Sastre A. Influenza virus still surprises. *Curr. Opin. Microbiol.* 2002. 5(4): 414–418.
13. Жирнов О. П. Чи стане «свинячий грип» більш небезпечним для людей? У світі науки. 2009.6. С. 14–15.
14. Шестакова І. В., Гудзенко О. А. () Грип А (H1N1) Каліфорнія/04/09 в м. Києві. Сучасні інфекції. 2010. 1: 18–19.
15. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann. Saudi Med.* 2010. 30(1): 1–10.
16. О. В. Рябоконе, О. О. Фурик, Ю. Ю. Рябоконе, К. В. Калашник. Мікст-інфекція COVID-19 і грип: сучасний стан питання. Інфекційні хвороби. 2023. 1(111). 4–11. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/13919/12879>
17. О.І. Гриневич, О.Л. Панасюк, С.П. Борщов, В.І. Матяш. Протефлазид® vs COVID-19: успіхи досліджень. *Укр. Мед. Часопис*, 2021. 5 (145) – IX/X. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.145.218991. <https://umj.com.ua/en/publication-218991-protetflazid-sup-supri-vs-i-covid-19-uspini-doslidzhen>
18. Grynevych O., Borshov S., Matyash V. et al. Proteflazid® effectiveness for prevention and treatment of acute viral respiratory infections in the conditions of COVID-19 in the conditions of SARS-CoV-2. *Pol. Med. J.*, 2021. XLIX (292): 255–265.
19. Самсигіна Г. А., Ісаєва Е. І., Легкова Т. П. та ін. Бокавірус в етіології респіраторних захворювань у дітей раннього та дошкільного віку. *Дитячі інфекції*. 2009. 3: 13–16.
20. Хорошилова Н. В. Імунопатогенетичні особливості респіраторних вірусів та нові можливості імунокорекції. *Дитячі інфекції*. 2009. 8(4): 22–26.
21. Наказ МОЗ України від 12.08.2009 р. № 590 «Про затвердження методичних рекомендацій «Принципи діагностики та лікування хворих на гострі респіраторні вірусні захворювання». *Укр. мед. часопис*, 6(80): 24–29. <http://www.umj.com.ua/article/8047>.
22. Германенко І. Г. Діагностика та лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Асобни*, Мінськ. 2007. 40 с
23. Кожевнікова Е. Н., Горелов А. В. Клініко-епідеміологічні особливості та лікування РС-вірусної інфекції у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2007. 4(5): 15–21.
24. Харламова Ф. С. Грип у дітей: лікування та профілактика ускладнень. Лікуючий лікар. 2007. 1: 23–28.
25. Allwinn R., Preiser W., Rabenau H. et al. Laboratory diagnosis of influenza--virology or serology? *Med. Microbiol. Immunol.* 2002, 191(3–4): 157–160.
26. Cazacu A. C., Demmler G. J., Neuman M. A. et al. Comparison of a new lateral-flow chromatographic membrane immunoassay to viral culture for rapid detection and differentiation of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 2004. 42(8): 3661–3664.
27. Gert van Zyl. Laboratory Findings. In: B. S. Kamps, C. Hoffmann, W. Preiser (Eds.) *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, P. 150–159.
28. Bonzel L., Tenenbaum T., Schrotten H. et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2008. 27(7): 589–594.
29. Sung R. Y. T., Chan P. K. S., Choi K. C. et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J. Clin. Microbiol.* 200. 46(9): 3073–3076.
30. Методичні рекомендації діагностики та лікування грипу / Чучалін А. Г. із співавт. МЗРФ. М., 2016. С. 29.
31. В.М. Мавродий, В.Ю. Артёмченко, А.П. Смоляной, Ю.Н. Крыжановский. ОРИ, грипп – инфекционные осложнения, опыт 2009–2019 гг. *Семейная медицина*. 2019. №5–6. 85–86. <https://journal.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/8255/Mavrodiy.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
32. Кокорева С. П., Сахарова Л. А., Купріна Н. П. Етіологічна характеристика та ускладнення гострих респіраторних інфекцій у дітей. *Питання сучасної педіатрії*. 2008. 7(1): 47–50.
33. Осидак Л. В., Дріневський В. П., Єрофеева М. К. та ін. Грип як проблема XXI ст. *Дитячі інфекції*. 2009. 8(3): 3–9.
34. Рибалко С. Л., Краснобаєв Є. А., Жеребцова Е. Н. та ін. Сучасний стан проблеми грипу А H1N1 2009. *Україна. Здоров'я нації*. 2010. 3(15): 169–178.
35. Зайцев А. А. Лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій. *Лікуючий лікар*. 2008. 8: 42–45.
36. Протокол екстреної медичної допомоги «ГРІ, грип». Наказ МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги». № 34. 2014. 20 с
37. Наказ МОЗ України № 499 Про затвердження медичних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та ГРІ. 2014. 21 с.
38. Колобухіна Л. В. Стратегія ранньої протівірусної терапії при грипі. *Пульмонологія*. 2010. Додатки.: Грип. С. 9–14.
39. Колобухіна Л. В. та співавт. Грип і ГРВІ: актуальна проблема сучасності. *Ефект. фармакотер.* 2016. № 1. С. 3–10.
40. Чучалін А. Г. Грип: уроки пандемії. *Пульмонологія*. 2010. Додатки: Грип. С. 3–8.
41. Вікторов А. П., Широбоков В. П., Матвеева Е. В., Логвина І. А., Яйченя В. П. Протівірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека. *Посилання: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-3006-protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka#list*.
42. Маркова Т. П. Профілактика та лікування респіраторних інфекцій. *Рос. мед. ж.* 2010. № 2. С. 77–82.
43. Перцева Т. А. ОРВИ. *Укр. мед. часопис*. 2012. № 5. С. 67–70.
44. Рекомендації АКА-Г: обстеження й лікування вагітних із діагнозом грипу, *Новини медицини та фармації*. 2018. № 12. С. 3–4.
45. Гриневич А.І. Матяш В.І. Этиопатогенетические профилактика и лечение гриппа и ОРВИ: новые возможности. <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-20393-etiotopatogeneticheskie-profilaktika-i-lechenie-grippa-i-orvi-novye-vozmozhnosti-2#list>
46. Пинчук М. П. Роль імунних порушень при грипі та шляхи їх корекції. *Нова медицина тисячоліття* 2010. 2: 16–23.
47. Пошук та бронювання ліків. <https://tabletki.ua>
48. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОВІРИН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=385D7003632E1B42C2258A3C003C61F7> (дата звернення: 12.10.2023).
49. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГРОПРИНОЗИН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=DE6C93FF2468B432C225895600294072> (дата звернення: 12.10.2023).
50. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ІЗОПРИНОЗИН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=A2D7260468DAD859C2258847003F0A88> (дата звернення: 12.10.2023).

51. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГРОПІВІРІН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: [http://www.drلز.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/57C2870008B4B4C64225889B0034DC7F/\\$file/UA154040101_2A90.mht](http://www.drلز.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/57C2870008B4B4C64225889B0034DC7F/$file/UA154040101_2A90.mht) (дата звернення: 17.10.2023).
52. Kim I. S., Jo E. K. Inisine: A bioactive metabolite with multimodal actions in human diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Nov 16; 13:1043970. doi: 10.3389/fphar.2022.1043970. PMID:36467085; PMCID:PMC9708727.
53. Sliva J., Pantzartzi C. N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infections and Non-Infections Diseases. *Adv. Ther.* 2019 Aug; 36 (8): 1878-1905. doi: 10.1007/s123250-019-00995-6. Epub. 2019. Jun 5. PMID: 31168764; PMCID: PMC6822865.
54. Beran J., Spajdel M., Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses.* 2021. Nov 9; 13 (11):2246. doi: 10.3390/v13112246. PMID: 34835052; PMCID: PMC8619495.
55. Gordon P., E. R. Brown. The antiviral activity of Isoprinosine. *Canadian Journal of Microbiology.* 1972. 18(9): 1463-1470. <https://doi.org/10.1139/m72-224>
56. Lasek W., Janyst M., Wolny R., Zapala L., Vocian K., Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes/ *Acta Pharm.* 2015. 65(2): 171-180.
57. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРОТЕФЛАЗІД®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=21BAF1BD69AE94EDC225890A003A0822> (дата звернення: 12.10.2023).
58. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФЛАВОВІР® (зі змінами, згідно з наказом МОЗ України від 10.09.2021 р. № 1922).
59. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=3ED0CE6947DE93A8C225896A0030081C> (дата звернення: 12.10.2023).
60. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОН® МАКС. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=2DADDAE1209015ECC225886800301C37> (дата звернення: 12.10.2023).
61. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІЗОНЧИК®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=C9750CB9A20623BFC2258911002883A5> (дата звернення: 12.10.2023).
62. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СЕЛЪТАВІР. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=6A76789DB8218F68C22589900025135F> (дата звернення: 12.10.2023).
63. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АМІКСИН® ІС. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=DA5BB2BE1F0E97BC22588B4002D9006> (дата звернення: 12.10.2023).
64. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу РЕМАНТАДИН-КР. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=535A3D47DA0F9E68C225896A003A592F> (дата звернення: 12.10.2023).
65. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕРГОФЕРОН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=4EBE7C27FADC2DB5C22589BA0046946D> (дата звернення: 17.10.2023).
66. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АФЛУБІН®. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=6D4525F29AAAD11CC22589B0002D6B02> (дата звернення: 17.10.2023).
67. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕНГІСТОЛ. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=A336399D69C078A7C2258955004E69E8> (дата звернення: 17.10.2023).
68. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АНАФЕРОН. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=42EFA09685B7ABF9C22589C900345BA1> (дата звернення: 17.10.2023).
69. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АНАФЕРОН ДИТЯЧИЙ. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drلز.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=338429481C1AEDCEC22589C9003872B9> (дата звернення: 17.10.2023).
70. Shang A., Huwiler-Müntener K., Nartey L. et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet.* 2005. 366(9487): 726-732.
71. Ершов Ф. І., Коваленко А. Л., Романцов М. Г. та ін. Герпетична інфекція: питання патогенезу, методичні підходи до терапії. Калінінградський державний університет, 1997. 102 с. <https://neurologystatus.ru/uk/infekcionnye-bolezni-epub-infekcionnye-bolezni-u-detei.html>
72. Панасюк О. Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протезфлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.01.13 – інфекційні хвороби. Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, Київ, 2007. 180 с.
73. Звіт про вивчення механізмів дії біологічно-активних речовин лікувальної субстанції Протезфлазиду. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», Київ, 2010. 83 с.
74. Arkhipova M. et al. Effects of flavonoid composition proteflazid on expression of NRF2 transcription factor in setting of viral infection/ *Microbiology and immunology – the development outlook in the 21st century.* Kyiv, 22-23 of September, 2022. Abstract book, P. 26.
76. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я «Антивірусна активність флавоноїдного препарату Протезфлазид®», УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ. 2021. С. 4.

Відомості про авторів:

Матяш В. І. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України.

Дзєман М. І. – к.мед.н., доцент, ведучий науковий співробітник ПП «Лабораторія ЕРБІС» НВЦ «ЕРБІС», Київ.

ORCID: 0000-0001-9152-1618

Сміщук Ю. О. – директор Комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги Дарницького району м. Києва».

Information about the authors:

Matyash V. I. – SI "L. V. Gromashovsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine", doctor of medical sciences, professor, Honored doctor of Ukraine.

Dzeman M. I. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher Scientific and production center «ERBIS», «Laboratory ERBIS», Kyiv.

ORCID: 0000-0001-9152-1618

Smishchuk Y. O. – head of Communal non-commercial enterprise «Kiyv city Darnitsa primary health care center»