

С.О. Крамарьов

Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

ДОДАТКОВІ МОЖЛИВОСТІ СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Резюме

У статті наведено додаткові можливості симптоматичного лікування гострих респіраторних інфекцій у дітей. Зазначено, що стимуляція α_1 -адренорецепторів призводить до підвищеного утворення слизу з розвитком кашлю, бронхіальної обструкції та збільшення об'єму секрету. Для розриву хибного кола, що виникає при запаленні, доцільно за допомогою лікарських засобів впливати на процес запалення. До останніх належать препарати фенспіриду. На тлі призначення фенспіриду вірогідно швидше купірувалися більшість респіраторних симптомів, скорочувалися терміни одужання й пришвидшувалося відновлення працездатності. Комплексний протизапальний механізм дії фенспіриду дозволяє також значно скоротити кількість препаратів для лікування пацієнтів із ГРВІ.

Ключові слова

Гострі респіраторні інфекції, лікування, Інспірон.

Гострі респіраторні інфекції та грип посідають провідне місце в структурі загальної захворюваності населення в більшості країн світу [7].

Тільки в Україні щороку хворіє до 8 млн людей на грип і гострі респіраторні інфекції (ГРВІ), більше ніж половину з яких становлять діти. У дитячому віці часто спостерігаються різні ускладнення захворювання, серед яких ураження центральної нервової системи (енцефалопатія, енцефаліт, мєнінгіт, полінейропатія), дихальної системи (бронхіт, пневмонія), гострий середній отит, синусити. Ускладнення реєструються в кожній третій дитині, хворої на грип та ГРВІ. Що молодша дитина, тим більше в неї ймовірність розвитку ускладнень. Ця ймовірність зменшується на 20% кожні наступні 6 років життя дитини [14].

Сьогодні в арсеналі лікаря відсутні надійні протівірусні засоби прямої дії, крім протигрипозних, які б могли застосовуватися при лікуванні ГРВІ.

До першого покоління протигрипозних препаратів належать препарати адамантадинового ряду (амантадин і римантадин). Ці препарати є блокаторами іонних каналів, що утворені трансмембранною ділянкою вірусного білка М2. Шляхом перенесення протонів вони беруть участь у звільненні рибонуклеопротеїну вірусу від білка М1, що, у свою чергу, сприяє початку транскрипції вірусного геному. Показано, що молекули амантадину та римантадину, відповідні за розмірами діаметру

іонних каналів, блокуючи ці канали, інгібують перенесення протонів, пригнічують репродукцію вірусу. М2-канали є тільки у вірусу грипу А, тому препарати амантадинового ряду неефективні при грипі В [13]. Окрім цього, у низці досліджень було показано, що до інгібіторів М2-каналів швидко розвивається резистентність вірусу грипу А [8].

До протигрипозних препаратів другого покоління належать інгібітори нейрамінідази. Вони застосовуються у вигляді інгаляцій або аерозольного спрею (занамівір) або у вигляді капсул або суспензії для орального застосування (осельтамівір). Ці препарати інгібують функцію вірусного ферменту нейрамінідази, ускладнюючи вивільнення нових вірусних часток із клітин і подальше їх поширення в організмі. Призначення їх у перші 48 годин захворювання зменшує вираженість симптомів грипу, а також знижує ризик розвитку ускладнень [11].

У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було показано, що в дітей віком від 1 до 12 років, що хворіють на грип А та В, застосування осельтамівіру, порівняно з плацебо, знижує медіану тривалості хвороби на 36 годин. Частота середнього отиту в групі осельтамівіру була вірогідно нижчою [14].

Слід зазначити, що останніми роками знизилася ефективність протигрипозних засобів. У систематичних оглядах зазначається зниження ефективності при лікуванні грипу інгібіторами нейрамінідази. Так, у метааналізі 2014 р. указується на відносно невисо-

© С.О. Крамарьов

ку ефективність останніх при грипі порівняно з їх небезпекою. Автори зазначають, що при призначенні інгібіторів нейрамінідази необхідно враховувати баланс між користю та шкодою, а також пам'ятати під час прийняття рішень про їх застосування для профілактики або лікування грипу [9].

Окрім того, в літературі вказується на значне зниження ефективності препаратів амантадинового ряду (амантадин, римантадин) при лікуванні грипу. За даними метааналізу 2014 р. ефективність римантадину та амантадину не перевищує плацебо або парацетамол у профілактиці або лікуванні грипу в дітей та дорослих [10].

Основний внесок у число випадків непрацездатності пацієнтів, батьків хворих дітей, пропусків учнями школи роблять нетяжкі форми ГРВІ, які становлять більшість серед усіх захворювань і можуть значно знижувати якість життя пацієнтів. Застосування протівірусних препаратів при таких формах ГРВІ не показано.

При нетяжких формах ГРВІ на перший план виступають засоби патогенетичної і симптоматичної терапії, які зменшують вираженість симптомів захворювання або взагалі їх ліквідують. Це створює умови для повноцінної життєдіяльності та покращує якість життя пацієнтів.

Основними симптомами ГРВІ є підвищення температури тіла, головний біль, біль у горлі, закладеність носа, ринорея, кашель.

До симптоматичних засобів лікування ГРВІ належать жарознижувальні та протибольові засоби, назальні деконгестанти, засоби елімінаційної терапії (сольові розчини для носа) та протикашльові засоби.

В основі ураження слизових оболонок при респіраторних захворюваннях і виникнення симптомів захворювання лежить розвиток гострого запалення. При ГРВІ в процесі запалення утворюються метаболіти арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни) і цитокіни, в тому числі фактор некрозу пухлини (ФНП- α) — один із найбільш потужних прозапальних цитокінів. Змінюється активність симпатичних нервових закінчень зі зростанням активності α -адренорецепторів, H_1 -рецепторів і зниженням активності β -адренорецепторів. Запалення, що виникає в результаті вірусних інфекцій, призводить до потовщення слизової оболонки (ексудативного або проліферативного характеру), зміни складу і рН секрету бронхів, застою секрету, пошкодження війок і самого епітелію. При запаленні щонайменше у 2 рази збільшується кількість келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів, які починають інтенсивно виробляти спочатку рідкий, а потім, коли збільшується продукція білково-слизових залоз підслизового шару, більш в'язкий і густий секрет.

Стимуляція α_1 -адренорецепторів призводить до підвищеного утворення слизу з розвитком кашлю, бронхіальної обструкції та збільшення об'єму секре-

ту. Причинами виражених порушень у стані дитини з обструкцією бронхів є надмірна гіперсекреція та застій слизу, виражений набряк слизової оболонки.

Для розриву хибного кола, що виникає при запаленні, доцільно за допомогою лікарських засобів впливати на процес запалення. До останніх відносяться препарати фенспіриду. Фенспірид належить до нестероїдних протизапальних засобів і глюкокортикостероїдів, а тому позбавлений побічних ефектів, що властиві цим лікарським засобам. Механізм його протизапальної дії здійснюється шляхом інгібування активності ферменту фосфоліпази A_2 , але на відміну від кортикостероїдів фенспірид не підсилює синтез білка-інгібітора фосфоліпази A_2 , а гальмує її активність, блокуючи транспорт іонів кальцію в клітину. Недостатнє надходження іонів кальцію в клітину призводить до зниження активності фосфоліпази A_2 , що, у свою чергу, уповільнює каскад трансформації арахідонової кислоти, зменшує синтез простагландинів, лейкотрієнів та тромбоксану і, таким чином, запальну реакцію.

Фенспірид має інгібуючу дію також відносно протизапальних цитокінів, насамперед ФНП- α . Окрім цього, фенспірид має експресивну дію на α_1 -адренорецептори, зменшуючи в'язкість слизу і блокуючи H_1 -гістамінові рецептори, чинить антигістамінову дію, знижує секрецію келихоподібних клітин, сприяє зниженню об'єму продукції муцину, покращує реологію мокротиння [3, 12].

Висока ефективність фенспіриду в дітей із гострими респіраторними інфекціями була представлена в численних клінічних дослідженнях. Так, у відкритому контрольованому дослідженні, що включало 5541 дитину віком від 3 міс. до 14 років із ГРВІ легкого та середнього ступеня тяжкості, була показана клінічна картина риніту, фарингіту, ларингіту, трахеїту, бронхіту чи їх комбінації. У результаті проведених досліджень було виявлено, що до 7-го дня спостережень повне одужання і значне поліпшення було відзначено у 85,8% пацієнтів основної групи і в 78,4% пацієнтів контрольної групи. У контрольній групі 66% дітей отримували 3 лікарських засоби і більше (до 6 найменувань), тоді як в основній групі 61,4% отримували монотерапію фенспіридом, інші — 2-3 препарати [1].

Ще в одному багатоцентровому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні з вивчення ефективності та безпеки фенспіриду у хворих із різними проявами ГРВІ проведено порівняння з традиційною симптоматичною терапією. Дослідження показало, що на тлі призначення фенспіриду вірогідно швидше купірувалися більшість респіраторних симптомів, скорочувалися терміни одужання й пришвидшувалося відновлення працездатності.

Комплексний протизапальний механізм дії фенспіриду дозволив також значно скоротити кількість препаратів, що застосовувалися пацієнтами з ГРВІ.

Так, у контрольній групі хворих, що отримували традиційне лікування, 70,5% пацієнтів отримували 3 препарати і більше, 16% хворих — 2 препарати, і тільки у 13% використовувалася монотерапія. Водночас при призначенні фенспіриду клінічні ознаки ГРВІ були купіровані в 44% хворих на тлі монотерапії тільки зазначеним препаратом. При цьому 36,7% хворих отримували 2 препарати, а 18% пацієнтів додатково було призначено 3 препарати й більше. Фармако-економічний аналіз показав, що терапія ГРВІ з використанням фенспіриду виявилася у 2 рази дешевшою порівняно з групою контролю, в якій не призначали фенспірид [2].

Було проведено також вивчення клінічної ефективності препарату фенспірид (Інспірон) в Республіканському спеціалізованому науково-практичному медичному центрі педіатрії Республіки Узбекистан (Ташкент) у 2013-2014 рр. У дослідження було включено 155 дітей віком від 2 до 14 років із гострою пневмонією, асоційованою з TORCH-інфекцією, бронхіальною астмою, гострим обструктивним або рецидивуючим бронхітом, що супроводжувався кашлем з утрудненим відходженням мокротиння та обструктивним синдромом. Одним із критеріїв включення була відсутність станів, що потребують проведення інтенсивної терапії. Учасників дослідження розподілили на дві групи за віком, статтю та структурою нозологічних форм: основну — 98 дітей, що отримували фенспірид (Інспірон), та контрольну — 57 дітей, що отримували муколітичні препарати. У результаті проведеного лікування було встановлено, що на 5-у добу лікування обструктивний синдром був купірований практично в усіх

дітей (97,9%) основної групи, а в тих поодиноких випадках, коли його прояви ще мали місце, їх вираженість була мінімальною. Під час аналізу вираженості кашлю було встановлено, що 5-денна терапія препаратом фенспірид (Інспірон) супроводжувалася суттєвим його регресом. Так, встановлено, що наприкінці курсу терапії кашель був купірований у 87,2% дітей основної групи [6].

Сьогодні в усьому світі на фармацевтичних ринках зростає питома вага генеричних препаратів. Насамперед це пов'язано з економічними причинами. Вартість генеричного препарату значно дешевша за вартість оригінального препарату. В Україні можливість лікуватися оригінальними препаратами має не більше ніж 5% населення. Однак превалювання в призначеннях лікарів генеричних препаратів не тільки існує в Україні, ця практика поширена в багатьох державах Америки та Європи. Так, у США, Великій Британії, Німеччині в середньому 8 із 10 рецептів виписуються на генеричні препарати. Вартість із брендом у деяких випадках різниться в десятки разів. Якість генеричних препаратів підтверджується визначенням їх фармацевтичної та терапевтичної біоеквівалентності відносно оригінального препарату [4].

На фармацевтичному ринку України існує декілька препаратів фенспіриду. Серед них — вітчизняний препарат Інспірон. Біоеквівалентність цього препарату була підтверджена в порівняльному рандомізованому перехресному дослідженні з двома періодами та двома послідовностями з вивчення біоеквівалентності при введенні волонтерам одноразової дози препарату, з висвітленням аналітичного етапу дослідження [5].

Список використаної літератури

1. Геппе Н.А. Воспаление при респираторных инфекциях у детей — мишень воздействия фенспирида // Педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 23-283.
2. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? // Режим доступа: <http://con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/160555>
3. Зайцева О.В. Острые респираторные заболевания у детей: роль воспаления в патогенезе и пути его терапевтической коррекции (Пособие для врачей). — М., 2003. — 11 с.
4. Клиническое исследование по оценке биоэквивалентности препаратов «инспирон», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, производства ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина) и «Эриспал», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 80 мг, производства «Les Laboratoires Servier» (Франция) с участием здоровых добровольцев, версия 01 от 28.04.2010.
5. Подтверждение биоэквивалентности генериков — лакмус, определяющий уровень ответственности фармпроизводителей // Фармацевт. практик. — 2017. — № 1. Режим доступа: www.FP.com.ua
6. Шамсиев Ф.М., Мирсалихова Н.Х. Дифференцированный подход к терапии детей с заболеваниями органов дыхания // Український медичний часопис. — 2015. — № 2. Режим доступа: <http://www.umj.com.ua>
7. Шаханова И.Л. Грипп и острые респираторные заболевания — приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения. Вакцинопрофилактика гриппа. — М.: Медицина, 1998. — С. 10-16.
8. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 in the United States // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — P. 891-894.
9. Cochrane Database Syst. Rev.: 2014 CD008965. DOI: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children.
10. Cochrane Database Syst Rev.: 2014 ID: CD002745. DOI: 10.1002/14651858.CD002745.pub4. Amantadine and rimantadine for influenza A in children and the elderly.
11. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of influenza: randomized controlled trial // Lancet. — 2000. — Vol. 335. — P. 1845-1858.
12. Oliverly F., Del Donno M. Efficacy of fenspirid on mucociliary transport // Bull. Eur. Physiopatol. Respir. — 1987. — Vol. 348. — P. 297-304.
13. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbell H., Mackinnon H.F. // Antihistamines for the common cold. — Cochrane Database Syst. Rev. — 2003; (3): CD001267.23.
14. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment in children // Ped. Inf. Dis. — 2001. — № 2. — P. 127-133.