

Выбор этиотропной терапии при гриппе

Т.А. Руженцова, к.м.н.

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Среди всех причин обращения пациентов за медицинской помощью наиболее частой остаются острые респираторные инфекции (ОРИ). Во многих случаях заболевание протекает в легкой форме и не требует активной терапии. Но у некоторых больных развиваются осложнения, которые существенно увеличивают продолжительность заболевания, ухудшают прогноз, повышая риск летального исхода. Наиболее часто тяжелое течение с высокой летальностью отмечается при гриппе. Еще в прошлом столетии отмечалось значительное увеличение числа летальных исходов на 100 000 населения в период эпидемии и в течение двух месяцев после нее [1, 2]. Установлено, что причинами летальных исходов у больных становятся инфекционно-токсический шок, кровоизлияния в головной мозг, пневмонии, сердечная или сердечно-легочная недостаточность. Во многих случаях сложно определить зависимость между эпизодом ОРИ или гриппа и острым инфарктом миокарда или нарушением мозгового кровообращения.

Несмотря на то что доля вирусов гриппа в этиологической структуре ОРИ составляет в среднем 10–15% [3], с ними связано более половины осложнений, в том числе завершившихся летальными исходами [4–6]. Как показал анализ данных, поражения органов наступают как при непосредственном действии возбудителя в ткани органа, так и опосредованном – через нарушение кровотока за счет воспалительных изменений в стенке сосуда [7]. При наличии атеросклеротической бляшки грипп может привести к ее дестабилизации, быстрому росту и последующему ухудшению коронарного кровотока с развитием нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда. Еще в 1970-х гг. было показано, что у таких больных возрастает агрегация тромбоцитов, что в два-три раза повышает частоту развития острого коронарного синдрома [8].

У пациентов молодого возраста в отсутствие атеросклероза коронарных артерий в миокарде преобладают инфекционно-воспалительные изменения, которые характеризуются как миокардит. Очевидно, что при атеросклеротических поражениях изменения носят сочетанный характер.

В группе риска неблагоприятного течения гриппа находятся пациенты с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, ожирением, сахарным диабетом. Тяжелое течение с высокой летальностью зарегистрировано у беременных и детей в возрасте до трех лет, что обусловлено физиологическим снижением активности иммунитета в этих группах.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пандемия «свиного» гриппа 2009–2011 гг. стала причиной 18 000 летальных исходов среди заболевших [9].

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание верхних и нижних отделов дыхательных путей, к которому восприимчивы все возрастные группы человеческой популяции. Заражение чаще происходит воздушно-капельным путем, реже контактно-бытовым [5]. Восприимчивость населения, не имеющего специфических антител к конкретному штамму, высока. Инкубационный период составляет один-два дня. Заболевание начинается с быстрого повышения температуры до 38–40 °С, выраженных симптомов интоксикации: головной боли, слабости, мышечных и суставных болей, озноба. Затем появляется чувство жара. Несколько позднее присоединяются першение или боль в горле, сухой кашель. В отсутствие эффективной противовирусной терапии достаточно быстро развиваются осложнения: пневмония, менингит, арахноидит, миокардит, нефрит и др. [6]. В единичных случаях имеют место проявления инфекционного психоза, сопровождающегося неадекватным поведением, бредом, галлюцинациями.

Диагноз гриппа должен быть подтвержден на основании лабораторных данных исследования мазка из носоглотки или нарастания титра антител в сыворотке крови. Однако в период эпидемии при большом количестве подтвержденных случаев гриппа в окружении больного, при типичном течении уточнение не является абсолютно обязательным для начала противовирусной терапии ввиду значительного повышения риска при запоздалом старте лечебных мероприятий. Для сокращения общей продолжительности болезни и успешной профилактики осложнений терапию необходимо начинать сразу после первого осмотра пациента врачом, то есть в максимально ранний период от начала заболевания, желательно до 48 часов от момента появления первых симптомов. Однако при тяжелом течении с развитием осложнений гриппа активная противовирусная терапия необходима вне зависимости от срока давности. В повседневной практике врачу приходится ориентироваться на клиническую симптоматику.

При определении схемы терапии необходимо учитывать сведения о чувствительности и резистентности к имеющимся противовирусным препаратам циркулирующих в данный момент штаммов вируса на конкретной территории. Оценка чувствительности и резистентности возбудителей к применяемым препаратам проводят регулярно в лабораториях по эпидемиологическому контролю.

Для лечения гриппа назначают противовирусную терапию, местные антисептики и жаропонижающие. Иногда при наличии соответствующих показаний рекомендуют иммуномодулирующие и антигистаминные препараты [10, 11].

В связи с высоким риском неблагоприятного течения заболевания при гриппе необходимость применения этиотропной противовирусной терапии не вызывает сомнений.

В настоящее время имеется большое число препаратов, рекомендуемых для лечения гриппа. Однако далеко не все из них соответствуют международным стандартам и имеют эффективность, доказанную в многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях.

Используемые для лечения гриппа противовирусные препараты по механизму действия можно разделить на восемь групп (таблица). Среди них признанными в мире эффективными против вируса гриппа средствами, рекомендуемыми ВОЗ, являются только ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (торговые названия Номидес и Тамифлю) и занамивир (торговое название Реленза).

В течение многих лет успешно применяли ингибиторы M₂-каналов вируса (римантадин и амантадин). Однако со временем большинство циркулирующих штаммов приобрели резистентность к этим препаратам, в связи с чем в настоящее время они не рекомендуются для лечения гриппа [10, 12–14].

В Российской Федерации для лечения гриппа применяют и другие противовирусные лекарственные средства широкого спектра действия, указанные в таблице [3, 9–13, 15]. Однако большинство крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований было посвящено осельтамивиру. Результаты этих исследований показали высокую эффективность и безопасность препарата, что позволяет рекомендовать его как основной препарат для лечения гриппа, снижения степени тяжести, профилактики и лечения осложнений.

Нейраминидаза является белком-ферментом вируса гриппа, который расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинаина эпителия дыхательных путей, тем самым освобождая из клетки новые вирусные частицы, способные распространяться по организму и инфицировать другие участки. Кроме того, нейраминидаза расщепляет нейраминовою кислоту в носовой слизи, облегчая прохождение вируса через защитный слой и способствуя заражению им клеток [9, 16]. Под воздействием ингибиторов нейраминидазы вирус остается внутри клетки, что приводит к прекращению распространения инфекции по респираторному тракту и другим органам и тканям организма. Инфекционно-воспалительный процесс прерывается.

Среди зарегистрированных на сегодняшний день в Российской Федерации ингибиторов нейраминидазы наиболее широко применяется осельтамивир (Номидес или Тамифлю). Пероральный прием обеспечивает системное действие препарата, что особенно важно при развитии осложнений, когда репликация вируса происходит вне респираторного тракта. Следует учитывать, что для гриппа характерно очень быстрое распространение, в том числе при развитии осложнений. Назначение занамивира, производимого только в ингаляционной форме, существенно ограничено, поскольку он не оказывает действия за пределами дыхательной системы.

Осельтамивир выпускается в виде пролекарства – осельтамивира фосфата в капсулах. После перорального приема в организме из него образуется активный метаболит – осельтамивира карбоксилат. Номидес – первый отечественный аналог препарата Тамифлю, производимый в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practic – надлежащая производственная практика), что, несомненно, гарантирует высокое качество и безопасность. Российский аналог примерно на 40% дешевле оригинального препарата.

Результаты ранее проведенных клинических исследований III и IV фаз показали, что осельтамивир

Таблица. Основные противовирусные препараты, применяемые для лечения гриппа

Группа по механизму действия	Препарат	Рекомендация ВОЗ для применения против гриппа
Ингибиторы M ₂ -каналов вируса гриппа	Амантадин Римантадин	Нет
Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир (Тамифлю, Номидес) Занамивир (Реленза)	Рекомендованы
Ингибиторы гемагглютинаина (ингибиторы фузии)	Умифеновир (Арбидол)	Нет
Ингибиторы нуклеопротеида (ингибиторы репликации)	Ингавирин	Нет
Интерфероны	Гриппферон Виферон Генферон	Нет
Индукторы интерферонов	Тилорон (Амиксин, Лавомакс) Циклоферон Кагоцел	Нет
Препараты с комбинированным механизмом действия	Изопринозин (Гроприносин) Энисамия йодид (Амизон)	Нет
Препараты с иным механизмом действия	Триазавирин Анаферон Инфлюцид Оциллококцидум	Нет

сокращает общую продолжительность заболевания в среднем на 37%. Существенно быстрее по сравнению с отсутствием противовирусной терапии улучшается самочувствие пациентов. Продолжительность основных проявлений гриппа – головной боли, озноба, першения в горле, кашля, насморка, слабости сокращается на 30–38%. Частота осложнений – пневмонии, бронхита, синусита, отита снижается на 67% [16].

В исследованиях было убедительно показано, что назначение осельтамивира пациентам в возрасте старше 65 лет с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью высокого риска, хроническим бронхитом, эмфиземой легких, сахарным диабетом, избыточным весом снижает смертность на 71%. При профилактике гриппа после контакта с больным применение осельтамивира позволяет значительно снизить вероятность заболевания, а в случае его возникновения – существенно сократить продолжительность и уменьшить тяжесть проявлений [16, 17]. Число резистентных к осельтамивиру штаммов гриппа в настоящее время незначительно.

Новый препарат Номидес в капсулах 75 мг мы назначали по два раза в сутки в течение пяти дней детям в возрасте от восьми до 18 лет и взрослым от 18 до 81 года при клинических симптомах гриппа с последующим подтверждением с помощью экспресс-теста или методом иммуноферментного анализа. В случаях затруднения при глотании пациентам рекомендовали раскрывать капсулу и порошок разводить в любом приятном на вкус напитке комнатной температуры. Первые результаты применения показали, что это лекарственное средство при назначении в первые 48 часов от появления первых симптомов существенно улучшает самочувствие, значительно снижает выраженность першения в горле, заложенности носа, кашля, способствует нормализации температуры. Не зарегистрировано ни одного случая развития каких-либо аллергических реакций, других нежелательных явлений, отказа от приема препарата, каких-либо осложнений, связанных с гриппом, обострения хронической патологии.

В настоящее время препарат производится в виде капсул по 75 мг для взрослых и детей старше восьми лет, в виде капсул по 30 и 45 мг для детей от трех до восьми лет. Содержимое капсулы можно растворить в небольшом количестве жидкости приятного вкуса, что необходимо в детской практике или при лечении больных с тяжелой неврологической патологией.

Таким образом, отечественный препарат Номидес обладает высокой эффективностью против циркулирующих в настоящее время штаммов вируса гриппа, способствует сокращению продолжительности заболевания и профилактике осложнений, характеризуется сходной с Тамифлю противовирусной активностью и безопасностью.

Номидес рекомендуется для лечения и экстренной профилактики гриппа у взрослых и детей в возрасте старше трех лет. Эффективность препарата обусловлена действующим веществом – осельтамивиром, рекомендованным ВОЗ в качестве основного лекарственного средства против вируса гриппа. 

Литература

1. Bainton D., Jones G.R., Hole D. Influenza and ischaemic heart disease – a possible trigger for acute myocardial infarction? // *Int. J. Epidemiol.* 1978. Vol. 7. № 3. P. 231–239.
2. Glezen W.P., Payne A.A., Snyder D.N., Downs T.D. Mortality and influenza // *J. Infect. Dis.* 1982. Vol. 146. № 3. P. 313–321.
3. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Каннер Е.В. Рациональный подход к терапии ОРВИ и гриппа в клинической практике врача-педиатра // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23. № 3. С. 174–177.
4. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П. Анализ летальных исходов при гриппе H1N1 Swin // *Практическая медицина.* 2011. № 3–1 (50). С. 86.
5. Свистунова Н.В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
6. Шубин И.В., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии // *Поликлиника.* 2011. № 2–1. С. 78–81.
7. Mamas M.A., Fraser D., Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 130. № 3. P. 304–309.
8. Settle H., Glueck H.I. Disseminated intravascular coagulation associated with influenza // *Ohio State Med. J.* 1975. Vol. 71. № 10. P. 541–543, 547.
9. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23. № 4. С. 211–215.
10. Лазарева Н.Б. Современный взгляд на проблему симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций // *Медицинский совет.* 2014. № 2. С. 35–39.
11. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л. и др. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа // *Медицинский совет.* 2015. № 1. С. 66–71.
12. Кареткина Г.Н. Противовирусная терапия гриппа // *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции.* 2012. № 1. С. 46–51.
13. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // *Медицинский совет.* 2015. № 4. С. 36–45.
14. Hyden F., Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine // *Rev. Med. Virol.* 1992. № 2. P. 89–96.
15. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Небольсин В.Е. Изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении «сезонного» вируса гриппа А/Н1N1 в культуре клеток MDCK // *Антибиотики и химиотерапия.* 2009. Т. 54. № 9–10. С. 19–22.
16. Ленева И.А. Осельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность осельтамивира против вируса гриппа H5N1 // *Русский медицинский журнал.* 2006. Т. 14. № 29. С. 2059–2061.
17. Ward P., Small I., Smith J. et al. Oseltamivir (Tami-flu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 55. Suppl. 1. P. i5–i21.