

ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до настоящего времени являются одной из наиболее актуальных проблем практического здравоохранения ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости, обычно носящего характер сезонных эпидемий. Общемировая практика свидетельствует о том, что каждый взрослый переносит как минимум 2–3 эпизода ОРВИ, а дети до 6–8 случаев ежегодно [1–3]. Столь значительная заболеваемость острыми респираторными инфекциями сопровождается обременительными экономическими потерями, в первую очередь за счет косвенных издержек, связанных с потерей пациентами трудоспособности.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), профилактика, противовирусная терапия, симптоматическая фармакотерапия ОРВИ, комбинированные препараты для лечения ОРВИ и гриппа

Под термином ОРВИ в настоящее время понимают гетерогенную группу заболеваний, этиологическими агентами которых являются различные респираторные вирусы, преимущественно поражающие эпителий верхних дыхательных путей и сопровождающиеся ринореей, общим недомоганием, гипертермией, першением и болью в горле, кашлем.

Среди всех возбудителей ОРВИ (табл. 1) ведущее значение имеют риновирусы и вирусы гриппа, характеризующиеся высокой контагиозностью, связанной с исключительной легкостью распространения инфекции как воздушно-капельным путем через мелкодисперсный аэрозоль – при гриппе, так и контактным (риновирусная инфекция), и обуславливающие тем самым высокую сезонную заболеваемость. Грипп является одним из самых тяжелых и социально значимых вирусных поражений респираторного тракта и поэтому рассматривается отдельно от других ОРВИ. Заболеваемость риновирусной инфекцией носит отчетливый сезонный характер с пиком в осенне-зимний период и снижением весной. Эпидемии гриппа чаще всего наблюдаются в зимние месяцы.

Таблица 1. Этиологическая структура ОРВИ [1, 3, 4]

| Респираторные вирусы | % |
|----------------------------------|---------|
| Риновирусы | 30–50 |
| Коронавирусы | 10–15 |
| Вирусы гриппа | 5–15 |
| Респираторно-синтициальный вирус | 5 |
| Вирусы парагриппа | 5 |
| Аденовирусы | < 5 |
| Энтеровирусы | < 5 |
| Метапневмовирусы | ? (< 1) |
| Не установлена | 20–30 |

Современные подходы к профилактике и фармакотерапии ОРВИ представлены на рисунке 1.

С целью предупреждения возникновения гриппа и других ОРВИ в осенне-зимний и весенний периоды используют различные профилактические методы:

1. Вакцинация.
2. Химиофилактика противовирусными средствами.
3. Повышение неспецифической резистентности организма:

- использование интерферонов;
- применение препаратов группы индукторов эндогенного интерферона;
- назначение стимуляторов (адаптогенов).
- 4. Санитарно-гигиенические мероприятия.

ВАКЦИНАЦИЯ

Вследствие большого числа серотипов риновируса до настоящего времени не удается создать эффективную вакцину против данной инфекции. Поэтому единственным действенным методом профилактики остается вакцинация противогриппозными вакцинами. Доказано, что вакцинация в группах повышенного риска (пожилые люди, лица с сопутствующей патологией и пр.) позволяет снизить заболеваемость гриппом, уменьшает риск развития осложнений и ведет к значительному уменьшению экономических затрат. Вакцинация в обязательном порядке рекомендована: лицам старше 50 лет; пациентам отделений сестринского ухода – любого возраста, имеющим хронические заболевания; взрослым и детям, страдающим хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями; взрослым и детям, подлежащим постоянному медицинскому наблюдению и находившимся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммуносупрессии (включая медикаментозную и вызванную вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ); детям и подросткам (от 6

мес. до 18 лет), длительно лечившимся аспирином и имеющим риск развития синдрома Рейе после перенесенного гриппа; женщинам, находящимся во II и III триместрах беременности [5].

Кроме всего прочего, вакцинация рекомендована: персоналу больниц и амбулаторных учреждений; сотрудникам отделений сестринского ухода; членам семей (включая детей) лиц, входящих в группы риска; медицинским работникам, осуществляющим на дому уход за лицами, входящими в группы риска.

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СРЕДСТВАМИ

В настоящее время специфическая профилактика возможна только при гриппозной инфекции. В число средств, обладающих прямым действием на вирус гриппа, относят блокаторы M_2 -каналов (римантадин, амантадин) и ингибиторы нейроминидазы (осельтамивир и занамивир). Профилактическая эффективность данных препаратов в период вспышки заболевания достигает 70–90% [6, 7]. Химиопрофилактика может проводиться как иммунизированным лицам, так и не прошедшим вакцинацию. Важно, что поствакцинальный иммунитет у взрослых формируется в среднем спустя 2 нед., поэтому применение противовирусных средств при наличии показаний рекомендовано именно в этот период. Блокаторы M_2 -каналов (римантадин, амантадин) активны в отношении вируса гриппа А, при этом существенным недостатком данной группы является высокая резистентность вируса к данным средствам.

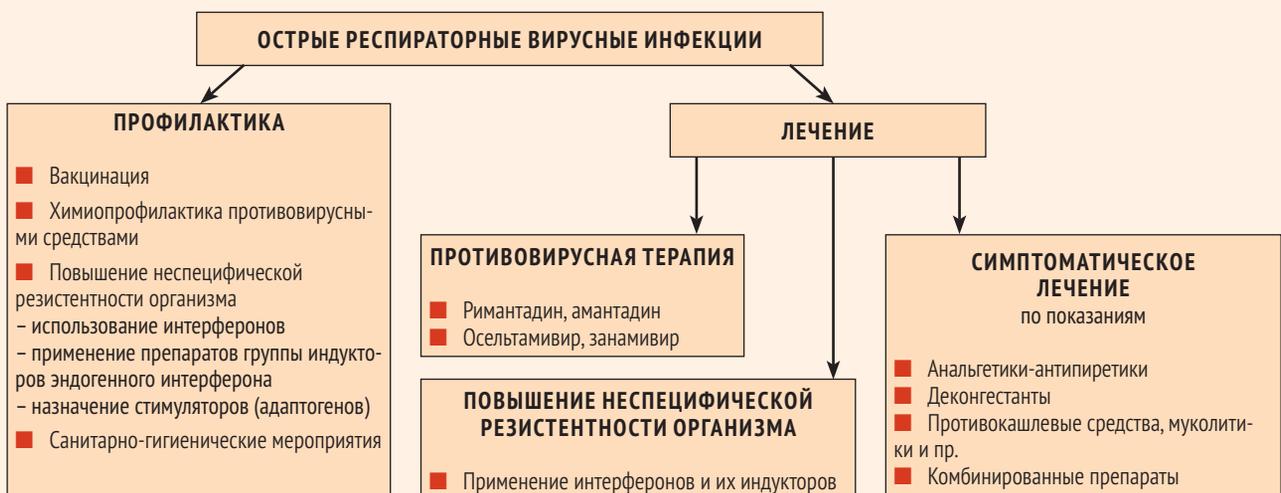
Ингибиторы нейроминидазы (осельтамивир, занамивир) активны как в отношении вируса гриппа А, так и В. Осельтамивир доступен в виде капсул и суспензии и применяется для лечения и профилактики гриппа. Применение препарата с целью профилактики существенно (до 92%) снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи к другому.

Схема профилактики у взрослых и детей старше 12 лет – по 75 мг ежедневно 1 раз в сутки в течение не менее 10 дней после контакта с инфицированным. Прием препарата нужно начинать не позднее чем в первые 2 дня после контакта. Во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки; в течение 6 нед. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата. У детей старше 1 года осельтамивир применяется в виде суспензии, а доза зависит от массы тела ребенка: ≤ 15 кг – по 30 мг 1 раз в сутки; 15–23 кг – 45 мг 1 раз в сутки; более 23 до 40 кг – 60 мг 1 раз в сутки; > 40 кг – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Занамивир доступен только в ингаляционной форме, поэтому с профилактической целью не используется.

Профилактика противовирусными препаратами показана в следующих случаях:

1. Как дополнение к поздней вакцинации лиц из групп риска в первые 2 нед. после вакцинации (на период выработки антител).
2. Для детей, которые вакцинируются впервые, прием препаратов показан в течение 6 нед. после первой вакцинации (окончательная выработка антител заканчивается к 2 нед. после второй вакцинации).
3. Для лиц с иммунодефицитом, которые на вакцинацию могут дать недостаточный иммунный ответ. В этом случае больным показана вакцинация плюс дополнительный прием римантадина или ингибиторов нейраминидазы.
4. Для лиц, которым вакцинация противопоказана (аллергические реакции на куриный белок).
5. Для пожилых лиц, для которых эффективность вакцинации снижается и достигает 50–70%, как дополнение к вакцинации.
6. Для невакцинированных лиц, находящихся в контакте с заболевшими родственниками и соседями.
7. Когда имеется угроза пандемии (показан профилактический прием осельтамивира).
8. Несоответствие антигенного состава используемой вакцины с эпидемической ситуацией.

Рисунок 1. Направления фармакотерапии и профилактики ОРВИ



■ ПОВЫШЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА

Главным недостатком вакцинации и специфической профилактики является узкая ограниченность действия – вирусы гриппа: отсутствует защита против других возбудителей ОРВИ. Поэтому перспективным направлением профилактики простуды является использование средств для активизации неспецифической резистентности организма.

Наиболее доказанным в настоящее время выглядит использование интерферонов (ИФН) для профилактики ОРВИ. Система интерферона является естественной защитной системой организма. Ее основная роль – ингибирование репликации вирусов. Выделяют три основных типа интерферонов – ИФН- α , ИФН- β и ИФН- γ . Все они в той или иной степени обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами, при этом наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН- α [8]. Профилактическая эффективность интраназального применения интерферона доказана в целом ряде плацебо-контролируемых исследований и подтверждена результатами метаанализа [9–12]. Основным их недостатком являются нежелательные реакции, в числе которых появление кровянистых выделений из носа, гриппоподобные симптомы, сонливость, аллергические реакции [12]. Появление рекомбинантных ИФН значительно уменьшило число нежелательных явлений, однако наличие только супозитарных форм не позволяет использовать данные препараты для профилактики ОРВИ.

Другим перспективным методом профилактики является использование препаратов из группы индукторов эндогенного интерферона. Потенциальные возможности данных средств связаны с образованием в организме человека собственных интерферонов в концентрациях, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. Индуцирование выработки собственных интерферонов более физиологично, чем использование экзогенного интерферона, угнетающего продукцию собственных ИФН, и характеризуется лучшей переносимостью. Наибольшую популярность среди прочих получили Тилорон, Циклоферон, Арбидол и Кагоцел, показавшие в ряде клинических исследований значимую профилактическую эффективность [13–15]. Применение индукторов эндогенного интерферона наиболее актуально у невакцинированных лиц в предэпидемический период, особенно у пациентов с факторами риска развития осложнений (иммуносупрессии, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания).

Перспективными выглядят исследования в отношении изучения профилактической активности препаратов эхинацеи [16]. Серьезных исследований различных адаптогенов (женьшень, элеутерококк, аралия и пр.) для профилактики респираторных инфекций не проводилось. Существует оправданное мнение, что профилактический прием витамина С может уменьшить вероятность заболевания у лиц, подверженных физическому и психическому стрессу [17].

■ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Эффективным методом профилактики ОРВИ является изоляция болеющего человека. Некоторое распространение в больших городах получила практика ношения ватно-марлевой (бумажной) повязки – маски, однако стоит помнить о том, что важнейшим путем передачи наиболее распространенной риновирусной инфекции является контактный (через рукопожатие, дверные ручки и пр.). В этой связи частое мытье рук также является эффективным барьером на пути распространения ОРВИ. В период сезонного пика заболеваемости не менее важны другие общегигиенические правила – промывание полости носа, полоскание горла антисептическими растворами, а также проветривание помещений и, в первую очередь, снижение числа контактов с источниками инфекции.

Интересным способом ежедневной профилактики является использование недавно появившихся на фармацевтическом рынке препаратов, обеспечивающих барьерный механизм на пути вирусной инфекции. Так, назальный порошковый спрей, содержащий микроцеллюлозу, образует прозрачный гелеобразный, не мешающий дыханию защитный слой, который блокирует проникновение вирусов в слизистую оболочку носа.

■ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОРВИ

Спектр клинических проявлений ОРВИ включает в себя общетоксические симптомы – повышение температуры тела, головную боль, слабость, вялость, боли в мышцах, суставах и пр., а также местные реакции – насморк, боль в горле, кашель и пр. Для их купирования используют несколько групп лекарственных препаратов: в первую очередь жаропонижающие средства и анальгетики; для уменьшения проявлений насморка применяют деконгестанты – местные либо системные; антигистаминные препараты; противокашлевые средства; муколитические препараты и пр. Очевидно, что данный перечень был бы неполным без полосканий, орошений горла антисептическими растворами, различных пастилок/леденцов, уменьшающих болезненные проявления в горле и многое другое.

В настоящее время наибольшую популярность в симптоматическом лечении ОРВИ получили т. н. комбинированные, или мультисимптомные ЛС. Объем рынка данных препаратов характеризуется неуклонным ростом, занимая до 90% объема сегмента средств для симптоматической терапии ОРВИ. В настоящее время в РФ зарегистрированы более чем 50 различных комбинированных препаратов, поэтому проблема выбора для конкретного случая заболевания представляется нелегкой задачей.

Основное требование, предъявляемое к мультисимптомному средству, – наличие в структуре не более трех активных ингредиентов из различных фармакологических групп и не более одного активного вещества из каждой фармакологической группы [18]. Другими критериями, обуславливающими необходимость применения мультисимптомного средства, являются: 1) каждый активный ингредиент должен присут-

ствовать в эффективной и безопасной концентрации; 2) препарат должен использоваться только при наличии нескольких симптомов одновременно; 3) выбор препарата основывается на соответствии конкретных симптомов инфекции наличию активных веществ в его составе.

В связи с вышеуказанными критериями рецептура большинства комбинированных препаратов стандартная, позволяющая за счет наличия анальгетика-антипиретика купировать гипертермию, болевой синдром, посредством системного деконгестанта нередко в сочетании с антигистаминным препаратом справляться с насморком, функции патогенетического средства чаще всего выполняет аскорбиновая кислота.

Фармакологическая характеристика ЛС, наиболее часто включаемых в состав комбинированных противогриппозных препаратов, представлена в *таблице 2*.

Выбор в пользу парацетамола в подавляющем числе представленных на рынке комбинированных средств обусловлен меньшим числом серьезных нежелательных явлений, характерных для группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, при приеме ацетилсалициловой кислоты возможно развитие эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, бронхоспазм и пр. Применение метамизола может сопровождаться высоким риском развития агранулоцитоза, в т. ч. и при непродолжительном (<10 дней) приеме препарата. Другими серьезными осложнениями применения метамизола являются анафилактический шок и коллаптоидное состояние у детей вследствие критического снижения температуры тела (ниже 36 °С).

В ряде комбинированных средств применяется сочетание парацетамола с кофеином. Считается, что такая комбинация обладает более выраженным анальгетическим эффектом.

При выборе комбинированного ЛС стоит обратить внимание на разовую и суточную дозы парацетамола, содержащегося в рецептуре препарата. Это связано с появлением свидетельств гепатотоксического действия парацетамола, особенно у лиц, систематически употребляющих алкоголь. Несомненно, что наибольший риск развития нежелательных явлений связан с высокими дозами препарата, и поэтому экспертами FDA (США) рекомендовано снижать максимальную дозу. В этой связи при выборе комбинированного препарата важно оценить разовую и суточную дозировки парацетамола и сделать выбор в пользу средств с суточной дозой в 1,5–2 г.

Показаниями к назначению антипиретиков являются:

- лихорадка выше 38,5 °С (риск повреждающего действия на нервную систему);
- лихорадка выше 38 °С у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, течение которых может ухудшиться в результате повышения потребности в кислороде;
- лихорадка выше 38 °С у детей до 5 лет (риск развития фебрильных судорог);
- плохая переносимость лихорадки.

Очевидно, что при выборе комбинированного ЛС для конкретной клинической ситуации необходимо руководствоваться анализом клинических симптомов заболевания и не назначать препараты, в рецептуре которых есть «лишние» для данного случая вещества. Так, при отсутствии лихорадки

Таблица 2. Фармакологическая характеристика ЛС, наиболее часто включаемых в состав комбинированных препаратов для лечения ОРВИ

| Международное непатентованное название | Фармакологическая группа | Механизм действия и фармакотерапевтический эффект |
|--|-------------------------------------|---|
| Парацетамол | Анальгетик и антипиретик | Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие, обусловленное влиянием на центры терморегуляции в гипоталамусе. Обладает слабо выраженным противовоспалительным действием, связанным со способностью ингибировать синтез простагландинов. Характеризуется хорошей переносимостью по сравнению с другими НПВП |
| Фенилэфрина гидрохлорид | α-адреномиметик прямого действия | Воздействует на α-адренорецепторы слизистой оболочки дыхательных путей, вызывая сужение артериол. Устраняет отек и гиперемия слизистой оболочки дыхательных путей, уменьшает ринорею, чихание, слезотечение, нормализует носовое дыхание, блокирует высвобождение гистамина и серотонина из тучных клеток |
| Хлорфенамина малеат | Блокатор гистаминовых H1-рецепторов | Уменьшает отечность слизистой оболочки и конъюнктивы глаз, вазодилатацию, снижает проницаемость капилляров, предотвращает бронхоспазм, подавляет кашель. Уменьшает ринорею, восстанавливает нормальное дыхание |
| Декстрометорфана гидробромид | Противокашлевое средство | Оказывает выраженное противокашлевое действие |
| Кислота аскорбиновая | Витамины и их аналоги | Регулирует окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, свертываемость крови, участвует в регенерации тканей, нормализует проницаемость капилляров. Повышает сопротивляемость организма, оказывает общеукрепляющее и антиоксидантное действие на организм |
| Кофеин | Психотропные средства | Стимулирует умственную и физическую работоспособность за счет усиления и регулирования процессов возбуждения в коре головного мозга. Уменьшает усталость и сонливость, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Понижает агрегацию тромбоцитов |

применение комбинированных форм, содержащих парацетамол, нецелесообразно. В этом отношении неким исключением является использование комплекса капсул №20 комбинированного препарата АнвиМакс, в котором парацетамол выделен в отдельную (синюю) капсулу, что позволяет принимать его только при наличии показаний.

■ В препарате АнвиМакс вместо антигистаминных средств 1-го поколения присутствует лоратадин, что значительно снижает седативный эффект данного препарата

С целью купирования явлений насморка в состав комбинированного средства, как правило, входит фенилэфрин (мезатон), являющийся селективным α_1 -адреномиметиком, оказывающим сосудосуживающее действие, за счет чего происходит уменьшение отека слизистой носа. Следует иметь в виду, что фенилэфрин способен вызывать повышение артериального давления, что требует осторожности при его назначении пациентам с артериальной гипертензией, гипертиреозом, сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом. Помимо этого, при приеме фенилэфрина возможно развитие возбуждения, беспокойства, раздражительности, головокружения, головной боли и бессонницы. Впрочем, стоит отметить, что для развития серьезных нежелательных явлений необходима доза в 40–60 мг препарата, но об этом важно помнить при неоднократном в течение суток приеме комбинированного ЛС. В педиатрической практике фенилэфрин может применяться только у детей старше 12 лет.

Нередко рецептура комбинированного средства содержит антигистаминные препараты 1-го поколения (фенирамин, хлорфенирамин), которые могут подсушивать слизи

стую носа за счет побочного антихолинергического действия. В большинстве случаев H_1 -гистаминоблокаторы комбинируют с фенилэфрином, т. к. доказано, что такое сочетание повышает эффективность купирования симптомов насморка. Кроме того, фенирамин и хлорфенирамин обладают противокашлевым эффектом [19]. Однако препараты рассматриваемой группы характеризуются выраженным седативным действием [20], о чем необходимо предупредить социально активных пациентов. В числе противопоказаний – недопустимость вождения автомобиля и выполнение работ, требующих концентрации внимания. В препарате АнвиМакс вместо антигистаминных средств 1-го поколения присутствует лоратадин, что значительно снижает седативный эффект данного препарата.

В отношении компонентов, обладающих противокашлевым действием, стоит отметить, что кодеин и декстрометорфан малоэффективны для лечения острого кашля, возникшего на фоне вирусной инфекции. Помимо средств, эффективно купирующих симптомы заболевания, в комбинированный препарат включают аскорбиновую кислоту и ряд других средств для патогенетической терапии простуды (рутин, кальция глюконат и пр.). В этом контексте стоит упомянуть, что суточная потребность в витамине С здорового человека составляет 60–100 мг в зависимости от возраста, а при простуде возрастает до 500–1 500 мг, что необходимо учитывать при выборе комбинированного ЛС.

Несомненное преимущество при использовании комбинированных форм связано с возможностью одновременного воздействия на ряд основных симптомов простуды. Помимо этого, считается, что применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем отдельная симптоматическая терапия, и низким риском возникновения нежелательных явлений вследствие подобранной и апробированной в клинических исследованиях рецептуры.



ЛИТЕРАТУРА

1. Gwaltney J. The common cold // Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases, 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. P. 651–665.
2. Allen P, Simenson S. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion // Postgrad Med. 2013. №125(1). P. 73–81.
3. Барглетт Дж. Инфекции дыхательных путей / пер. с англ. М.: Бино. 2000. С. 192.
4. Синопальников А.И. Простуда // Внебольничные инфекции дыхательных путей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. С. 131–144.
5. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 2000. №49 (No RR03).
6. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D. et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review // Lancet. 2006. №367(9507). P. 303–313.
7. Jefferson T, Demicheli V, Deeks J, Rivetti D. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Cochrane Review) // The Cochrane Library. Iss. 3. 2003. Oxford: Update Software.
8. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
9. Hayden F, Albrecht J, Kaiser D, Gwaltney J. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon // N. Engl. J. Med. 1986. №314. P. 71–75.
10. Herzog C, Berger R, Fernex M. et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study // Antiviral Res. 1986. №6. P. 171–176.
11. Higgins P, Al-Nahib W, Wilman J, Tyrrell D. Interferon-beta ser as prophylaxis against experimental rhinovirus infection in volunteers // J. Interferon Res. 1986. №6. P. 153–159.
12. Jefferson T, Tyrrell D. Antivirals for the common cold. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Jul. №18(3). CD002743.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.