

Е.В. ОБРАЗЦОВА, к.м.н., Л.В. ОСИДАК, д.м.н., профессор, Е.В. ГОНЧАРОВА, к.м.н.
Отделение РВИ у детей НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОРВИ: КАК ИЗБЕЖАТЬ ПОЛИПРАГМАЗИИ?

*Все есть яд и все есть лекарство.
Только доза делает лекарство ядом и яд лекарством.*
Парацельс

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре детской инфекционной патологии и могут быть вызваны различными вирусами, принадлежащими как минимум к 6 семействам (Orthomyxo-, Paramyxo-, Picorna-, Adeno-, Corona-, Herpes-viridae), причем вирус гриппа не доминирует среди них, являясь причиной заболевания только во время эпидемического подъема гриппа [1]. Участвует в этом процессе и бактериальная флора (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* и др.), как моно, так и в ассоциации с вирусами.

Ключевые слова:

острые респираторные инфекции
дети
терапия
полипрагмазия,
инозин пранобекс

Клинические проявления заболеваний обусловлены как патогенностью и массивностью заражающей дозы возбудителей, так и состоянием врожденного и адаптивного иммунитета ребенка [2].

Наиболее часто ОРВИ болеют дети, входящие в состав диспансерной группы часто болеющих детей (ЧБД). На их долю приходится от 47,1 до 75,0% среди всех случаев ОРВИ, зарегистрированных у детей [3, 4]. Группа ЧБД в своем составе разнородна, можно выделить детей с наличием хронических заболеваний (ЛОР и др. патология), с наличием заболеваний аллергической или инфекционно-аллергической природы (респираторный или дерматоаллергоз, бронхиальная астма (БА)), детей с маркерами активности герпетических инфекций и лиц без установленной фоновой патологии, первого года посещения детских коллективов. Повторные респираторные заболевания нередко приводят к нарушению деятельности многих систем, в т. ч. транзиторному угнетению активности и развитию дисбаланса в иммунокомпетентных органах с формированием порочного круга, что, в свою очередь, способствует возникновению новых заболеваний, являющихся в первые годы жизни основой формирования нестабильного иммунитета, а в ряде случаев и причиной развития вторичного иммунодефицита [5]. Дети, часто болеющие ОРВИ, составляют группу риска развития хронических заболеваний носоглотки, бронхов и легких [6].

Терапия ОРВИ должна быть своевременной и индивидуальной, зависящей от ряда факторов: предполагаемой

этиологии заболевания, клинической симптоматики, возраста пациента и его преморбидного фона, с учетом свойств назначаемых препаратов их совместимости друг с другом, возможных побочных явлений и индивидуальной переносимости ребенка.

Принципы лечения предусматривают одновременное решение нескольких задач, таких как предупреждение дальнейшего развития патологического процесса; развития и купирование осложнений; хронизации процесса.

Основные группы препаратов для лечения ОРВИ у детей:

1. Этиотропные:
 - а) противовирусные специфические (препятствующие репродукции вирусов):
 - противогриппозные (римантадин, осельтамивир, занамивир),
 - противогерпетические (ацикловир, валацикловир, пенцикловир и др.),
 - широкого спектра действия (уминофеновир, ингавирин, инозин пранобекс);
 - б) осуществляющие помощь иммунокомпетентным структурам в ликвидации возбудителей (интерфероны и их индукторы, иммуноглобулины),
 - в) антибактериальные препараты, направленные на возбудителя бактериальной инфекции.
2. Посиндромные, патогенетически обусловленные (симптоматические) препараты для элиминационной терапии, жаропонижающие, деконгестанты, местные асептики, противокашлевые, муколитики и т. д.
3. Иммунореабилитирующие – способствующие восстановлению нарушенного иммунитета (или его отдельных звеньев) при затяжном течении заболевания или у лиц с осложненным преморбидным фоном, в т. ч. и у часто болеющих детей.

Основное условие достижения эффекта от этиотропной терапии – ее своевременность. Лечение необходимо начинать сразу же при появлении первых симптомов

заболевания. Ее эффективность максимальная при назначении этиотропных химиопрепаратов в первые 48 ч от начала заболевания. Продолжительность курса приема препарата при ОРВИ негерпетической этиологии обычно составляет 5 дней, но при сохранении клинической симптоматики, вероятной вирусности его можно продолжить до 10 и более дней.

Препаратов, разрешенных для применения в детской практике при изучаемых инфекциях, в настоящее время немного. Это ингибиторы нейраминидазы, эффективно используемые у детей только при лечении гриппа всех типов (А(Н1N), А(Н3N2) и В): Тамифлю (осельтамивир) в возрасте 1 года и старше, Реленза (занамивир) с 5 лет. Ремантадин (блокатор ионных каналов), успешно используемый ранее при лечении гриппа типа А у детей с 7-летнего возраста, в настоящее время не применяется из-за 100,0%-ной резистентности к нему штаммов вируса гриппа А.

Препарат широкого спектра действия Ингавирин (блокатор сборки ранних вирусных белков) разрешен для лечения не только гриппа, но и ОРВИ другой этиологии у детей в возрасте 13 лет и старше.

Изопринозин (инозин пранобекс) и умифеновир могут успешно использоваться при лечении гриппа и ОРВИ любой другой этиологии у детей в возрасте 3 лет и старше. Эти препараты действуют на ранней стадии вирусной репродукции, в т. ч. и вируса гриппа.

Ко II группе препаратов с противовирусной активностью относятся интерфероны и их индукторы, а также иммуноглобулины.

Система интерферонов – естественных цитокинов, обладающих универсальными свойствами подавления репликации множества РНК- и ДНК-содержащих вирусов, благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц, играет ведущую роль в противовирусной защите. Для лечения ОРВИ используют преимущественно препараты, синтезированные методом генной инженерии. Введение препаратов интерферона наиболее эффективно у детей с низкой ИФ-генной активностью, при тенденции к затяжному течению настоящего заболевания и/или указания на это в прошлом.

Возможно использование индукторов ИФН (иммуномодуляторов), обладающих способностью стимулировать образование собственного, эндогенного, в основном α-ИФН: Циклоферон (меглюмина акридонатацетат) – при лечении ОРВИ у детей в возрасте 4 лет и старше, Деринат (натрия дезоксирибонуклеат) – у детей любого возраста; Цитовир-3 (альфа-глутамил-триптофан + бендазол + аскорбиновая кислота) – у детей в возрасте 2 лет и старше, Кагоцел – у детей в возрасте 3 лет и старше. При этом следует иметь в виду, что если препараты ИФН-α2b в качестве заместительной терапии рекомендовано применять при ОРВИ любой этиологии у лиц любого возраста, в т. ч. и ЧДБ с низким уровнем циркулирующего ИФН-α в сыворотке крови, а также у лиц с недостаточной ИФН-продуцирующей активностью ИКК, то применение только индукторов ИФН у этих пациентов не окажет эффекта. Желательно сочетать введение индукторов ИФН и этиотропных препаратов.

Для улучшения эффективности этиотропной терапии в литературе предложено множество различных сочетаний применения этиотропной терапии либо сочетание этиотропной химиотерапии с препаратами ИФН. Комбинированное применение препаратов повышает эффективность терапии, уменьшает возможность формирования резистентности, однако увеличивает возможность формирования побочных явлений.

Учитывая, что помимо этиотропных препаратов при ОРВИ ребенок получает и симптоматическую терапию, зачастую на один эпизод назначается 5, 10 и более препаратов, что всегда считается полипрагмазией. Уже при сочетании более 3 препаратов сложно предсказать возможные вероятные лекарственные взаимодействия. Ведь сами препараты, а также их активные и неактивные метаболиты могут сочетаться в совершенно непредсказуемые соединения, оказывающие различные, в т. ч. токсические воздействия.

Неоправданно часто при отсутствии обоснованных показаний при ОРВИ назначаются системные антибактериальные препараты [2]. Показано, что назначение антибиотиков не ускоряет выздоровление и не предупреждает возникновение осложнений. Нерациональное применение антибиотиков является одной из основных причин нарушения саногенеза, что создает предпосылки для гибели нормальной кишечной, кожной и респираторной микрофлоры, селекции антибиотикоустойчивых микроорганизмов, росту грибов, особенно представителей рода *Candida*, подавлению местной резистентности и, что наблюдается нередко, формированию вторичного иммунодефицита, способствующего образованию хронических очагов инфекции и прогрессированию уже имеющихся.

Наиболее часто ОРВИ болеют дети, входящие в состав диспансерной группы часто болеющих детей. На их долю приходится от 47,1 до 75,0% среди всех случаев ОРВИ, зарегистрированных у детей

Показаниями для применения антибактериальных препаратов при ОРВИ являются: наличие бактериальных осложнений и хронических очагов инфекции; тяжелые формы инфекции у детей раннего возраста из-за невозможности исключить участия бактериальной флоры; при тяжелой форме гриппа, обусловленной новым вариантом вируса, в связи с частым сочетанием его с кокковой флорой (стафилококк).

Поэтому наиболее актуален поиск препаратов, объединяющих в себе противовирусное и иммуномодулирующее действие с понятным и безопасным метаболизмом. Таким препаратом является Изопринозин (инозин пранобекс) израильской компании «Тева», разрешенный для применения на территории РФ, в т. ч. и в педиатрической практике с 3-летнего возраста. Препарат зарегистрирован в более чем 70 странах мира под различными торговыми названиями в 2 лекарственных формах (сироп и таблетки).

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 115054, Москва, ул. Валуевая, д. 35 | Тел. +7.495.6442234 | факс +7.495.6442235 | www.teva.ru |
Группа компаний Teva | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией

FIRE-ISO-ADV-040315-MEDIA-1285-030316

реклама

Инозин пранобекс (иммуномодулятор с противовирусной активностью) – это синтетический аналог инозина, являющегося метаболитом пуринового нуклеозида аденозина. Давно известно, что пурины (лат. *purus* – чистый) – ароматические азотистые гетероциклические соединения, входящие в состав нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), макроэргических соединений (АТФ и АДФ) и некоторых коферментов (цАМФ, цГТФ и др.) [7]. Наиболее известным из пуринов является аденозин, состоящий из пуринового основания (аденина) и моносахарида (рибозы), который способен ингибировать образование провоспалительных цитокинов, в т. ч. ФНО- α и ИЛ-1 β , а также, обладая антиоксидантной активностью, тормозит образование свободных радикалов, в т. ч. супероксида [8]. Дезаминирование аденозина приводит к образованию инозина, обладающего аналогичными свойствами, включая противовоспалительный эффект. В течение 24–48 ч он окисляется до мочевой кислоты – конечного продукта пуринового обмена. Кумуляции инозина в организме не происходит, соответственно, инозин – нетоксичный продукт пуринового ряда. Аналогично аденозину он обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, является антиоксидантом.

Иммуномодулирующее действие инозина пранобекса обусловлено ускорением дифференцировки костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в зрелые Т-клетки, при этом повышается активность цитотокси-

ческих Т-лимфоцитов, активизируется продукция антител, усиливается хемотаксическая и фагоцитарная активность макрофагов, стабилизируется продукция цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-4; ИЛ-10 и ИФН, активизируется синтез антител [9, 10, 11]. Противовирусный эффект связывают с изменением стереохимической структуры рибосом (инкорпорация оротовой кислоты под влиянием инозина в полирибосомы, ингибирование прикрепления полиадениловой кислоты к вирусной мРНК), тем самым происходит угнетение трансляции вирусных РНК, что способствует торможению репродукции вирусов.

В опытах *in vitro* и *in vivo* доказано наличие у Изопринозина противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в т. ч. типа В и А (H1N1) pdm/09, гриппа птиц А (H5N2), РС, адено- и парагриппозных вирусов, а также способности защищать животных от летальной гриппозной инфекции [12,13].

За длительный период применения инозина пранобекса не зарегистрированы случаи серьезных побочных эффектов. Так, по данным Newport Pharmaceuticals International, за период 1971–2005 гг. около 1,25 млрд таблеток были назначены 20 млн пациентам в среднем по 3 г в день в течение 10 дней. При этом были зарегистрированы менее 1 500 случаев побочных эффектов, основными из которых являются тошнота и транзиторное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

Рисунок 1. Алгоритм терапии гриппа и ОРВИ



В мировой литературе описано множество успешных опытов лечения инозином пранобексом различных инфекций как у взрослых, так и у детей, в т. ч. герпесвирусной, папилломавирусной и риновирусной инфекций, ветряной оспы, кори.

Изопринозин с успехом применялся при лечении ОРВИ, протекавших как в виде ринофарингита, так и бронхита у детей с различным преморбидным фоном, в т. ч. у часто и длительно болеющих, имеющих маркеры активности герпесвирусных инфекций, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта, со среднетяжелым персистирующим течением атопической бронхиальной астмы, атопическим дерматитом, а также при лечении детей с хроническими инфекциями, вызванными вирусами Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом, смешанной хламидийно-микоплазменной инфекцией [15–20]. Было показано, что препарат обладает статистически значимой лечебно-профилактической эффективностью, в т. ч. при наличии осложненного преморбидного фона у ребенка. Продолжительность всех симптомов ОРВИ при использовании Изопринозина (монопрепарата, обладающего комплексным действием) была сопоставима с применением нескольких этио- и иммуностропных препаратов, при этом число нежелательных явлений у детей сравниваемых групп было достоверно более частым, чем на фоне применения одного Изопринозина [12].

Во всех исследованиях отмечалась положительная динамика показателей иммунного ответа. Происходило восстановление количества Т-лимфоцитов, нормализация соотношения Th1/ Th2-клеток, числа CD20-клеток, содержания ЦИК; наблюдались стимуляция выработки секреторного IgA, переключение синтеза иммуноглобулинов с

класса М на класс G. Регистрировались дальнейшее увеличение числа CD16 лимфоцитов, тенденция к восстановлению интенсивности кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов. Препарат влиял на показатели интерферонового статуса: повышение выработки ИФН-α и ИФН-γ [16, 18, 20].

Таким образом, Изопринозин является эффективным комплексным противовирусным препаратом с иммуномодулирующей активностью, удобным для использования в детском возрасте, хорошо переносимым, что снижает лекарственную нагрузку на ребенка при ОРВИ, особенно среди лиц ЧБД с атопическими заболеваниями и наличием в крови маркеров активности герпесвирусных инфекций. Учитывая комплексный механизм действия препарата (иммуномодулирующий и противовирусный), его назначение при лечении детей позволяет снизить лекарственную нагрузку, в связи с чем Изопринозин может быть рекомендован для использования в комплексной терапии ОРВИ у детей.

Предложена схема принятия решения у постели больного в помощь практическому врачу в выборе терапии гриппа и ОРВИ (рис. 1).

Таким образом, выбор терапии ОРВИ должен быть основан на предполагаемой этиологии заболевания, эпидемиологической ситуации, клинической симптоматике заболевания, возрасте пациента и его преморбидном фоне, сопутствующих заболеваниях пациента и известных свойствах препаратов. Следует избегать по возможности полипрагмазии и отдавать предпочтение препаратам комплексного действия, каким является Изопринозин.



ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская вирусология. Под редакцией академика РАНМ Д.К. Львова, 2008, М.: МИА. 655 с.
2. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. Практическое руководство для врачей. Под редакцией Осидак Л.В. - СПб, 2014: 255.
3. Современные подходы к лечению и реабилитации часто болеющих детей. Л.С. Балева и др. М.: Медицинская технология, 2006: 46.
4. Коровина, Н.А. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: руководство для врачей. Н.А. Коровина и др. М.: Контимед, 2001: 68.
5. Романюк Ф.П. Часто и длительно болеющие дети. Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика: руководство для педиатров. Ф.П. Романюк и др. СПб., 2008: 176.
6. Альбицкий В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления. В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. Саратов, 1986: 89.
7. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2 т. М.: Мир, 2004.
8. Adenosine: A Mediator of the Sleep-Inducing Effect of Prolonged Wakefulness. *Science* 1997, 276(5316): 1265–1268.
9. Gotebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozaet A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol. Merkury Lekarski* 2005; 19(111): 379–382.
10. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-γ and IL-4 production in vivo and in vitro. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991, 13(7): 1013–1018.
11. Pedersen BK, Tvede N, Diamant M et al. Effects of isoprinosine treatment of HIV-positive patients on blood mononuclear cell subjects, NK- and T-cell function, tumour necrosis factor, and interleukins 1, 2, and 6. *Scand. J. Immunol.*, 1990, 32(6): 641–648.
12. Осидак Л. В., Зарубаев В. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2008, 4: 35–41.
13. Сергиенко Е. Н. и др. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. *Мед. Новости*, 2009, 14: 1–4.
14. Waldman RH, Gandy R. Therapeutic efficacy of inosinplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1977, 284: 153–160.
15. Wiedermann D, Wiedermannova D, Lokaj J. Immunorestitution in children with recurrent respiratory infections treated with Isoprinosine. *Int. J. Immunopharmacol.* 1987, 9(8): 947–949.
16. Симованьян Э.Н., Сизякина Л.П., Сарычев А.М., Денисенко В.Б. Хроническая Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: комплексная терапия и возможности интенсификации лечения. *Доктор Ру*, 2006, 2: 37–44.
17. Савенкова М. С., Афанасьева А. Л., Минасян В. С., Тюркин С. И. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопросы современной педиатрии*, 2011, 4: 83–88.
18. Симованьян Э.Н., Бадалянец Э.Е., Сизякина Л.П. и др. Совершенствование программы лечения острых респираторных инфекций у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2013, 10 (1): 83–90.
19. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Образцова Е.В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Детские инфекции*, 2008, 4: 35–41.
20. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ханова Н.И. и др. Применение Изопринозина (инозин пранобекс) для профилактики и лечения респираторных инфекций у детей. М., 2010: 19.

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться:

ООО «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru

FIRE-ISO-ART-220615-MEDIA-1666-210616