

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Медикаментозная терапия и профилактика гриппа

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА. ПРИВЕДЕНА СОВРЕМЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ОСНОВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ (ИНТЕРФЕРОНОВ, ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, РИМАНТАДИНА И ДР.) И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ. ПОДРОБНО ОПИСАНА ТАКТИКА КУПИРОВАНИЯ ЛИХОРАДКИ ПРИ ГРИППЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГРИПП, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА, ДЕТИ.

86

Грипп так же стар, как и человечество, о его проявлениях было известно ещё Гиппократу, о нём знают все грамотные люди. Тем не менее, распространение этой тяжёлой инфекции во многом связано с поведенческими факторами. Грипп – инфекция, которую можно контролировать средствами иммунопрофилактики, однако, несмотря на большой выбор гриппозных вакцин и их в целом невысокую стоимость, охват прививками представляется явно недостаточным. Более того, возникновение в подавляющем большинстве лёгких реакций на прививку, как это наблюдали в конце 2006 г. при массовой вакцинации школьников в ряде регионов, нередко служит поводом к снижению охвата прививками.

Другой поведенческий фактор – несоблюдение изоляции больного, появление которого в местах скопления людей (в квартире, школе, общественном транспорте, цехе или магазине) практически гарантирует заболевание большинства восприимчивых контактных лиц. Ношение масок, широко практикуемое в странах Востока, крайне непопулярно в России.

При ежегодных эпидемиях гриппа заболевание переносят приблизительно 10% населения; пандемии, вызываемые новым штаммом вируса, охватывают почти всех. От эпидемий взрослое население страдает в меньшей степени, поскольку уже неоднократно встречалось с вирусами; наиболее восприимчивы к гриппу дети, начиная со второго полугодия жизни; в первом полугодии дети защищены материнскими антителами. Восприимчивость повышается и в возрасте после 60 лет: пожилые люди утрачивают накопленные за свою жизнь антитела к вирусам гриппа разной антигенной структуры. Часто болеют гриппом лица с широким кругом профессиональных контактов – медицинские работники, работники транспорта, торговли, педагоги.

Грипп обостряет многие хронические болезни, поэтому во время эпидемий увеличивается показатель смертности населения («избыточная смертность»), особенно среди детей раннего возраста, лиц старше 65 лет и с хроническими заболеваниями. В развитых странах ежегодно от гриппа и его осложнений погибает 30 000–40 000 человек, во время пандемий (1918, 1957 и 1968 гг.) смертность возрастала многократно. Исследования в Англии (эпидемия 1989–1990 гг.) показали, что вакцинация снижает смертность от гриппа на 41% [1].

Среди групп населения, играющих ведущую роль в распространении инфекции, первое место занимают дети школьного возраста. Крупные вспышки гриппа в школах обусловлены как большой долей восприимчивых лиц, так и массовостью контактов. Именно школьники являются источником распространения гриппа среди населения, именно поэтому Национальная программа на 2006–2007 гг. предусматривает их первоочередную вакцинацию. На втором месте стоят работники обслуживающих население профессий.

Грипп особенно опасен и обуславливает необходимость вакцинальной и/или медикаментозной защиты при следующих состояниях:

- хронические болезни органов дыхания: хронический бронхит, эмфизема, хроническая пневмония, бронхоэктазы, бронхолёгочная дисплазия, муковисцидоз, бронхиальная астма (особенно у лиц, получающих длительную терапию системными глюкокортикоидами);
- болезни и пороки развития центральной нервной системы;
- сердечные аритмии, врождённые и приобретённые пороки сердца;
- хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность;
- болезни обмена веществ, особенно сахарный диабет;
- болезни крови и кроветворных органов, гемоглобинупатии;
- иммунодефицитные состояния, лекарственная иммуносупрессия, реципиенты трансплантатов.

Существует множество лекарственных средств, используемых для профилактики и лечения гриппа, однако доказанной эффективностью обладают лишь немногие из них. К сожалению, такие приятные методы, как употребление фруктов, чеснока и лука, посещение русской или финской бани, заболевание гриппом не предотвращает, хотя баня, как и другие методы закаливания, способна смягчить заболевание благодаря снижению эффективной дозы инфекта, проникающего за пределы барьеров слизистой оболочки верхних дыхательных путей. **Эффективность большинства рекламируемых лекарственных средств для профилактики гриппа неоправданно оптимистична: часть рекламируемых препаратов тщательно не исследовали, а в отношении некоторых, например, препаратов эхинацеи, высоких доз аскорбиновой кислоты, положительных результатов получено не было.** Тем не менее, многие из этих средств широко используются населением либо в силу привлекательных названий [например, «Антигриппин» (парацетамол + хлорфенамин + аскорбиновая кислота)], либо из-за благоприятного индивидуального действия на того или иного человека.

Ранее при простудных заболеваниях широко использовали горчичники, банки, жгучие пластыри и растирания. Их действие основывается на расширении кожных сосудов, что усиливает контакт крови с расположенными в коже клетками Лангерганса, играющими важную роль в связывании вирусных антигенов. У детей эти методы применять не следует из-за их болезненности, опасности ожогов и способности вызывать аллергию. Их с успехом заменяют ванны с температурой 39 °С, а у больного гриппом с высокой лихорадкой в дополнительном расширении кожных сосудов необходимости нет.

Ниже представлены только те лекарственные средства, применение которых было тщательно апробировано.

ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Жаропонижающие средства, не влияя на причину лихорадки и не сокращая общей её продолжительности [2,3], существенно облегчают состояние больного гриппом и снижают, особенно у маленьких детей, потребление кислорода, потерю жидкости, дополнительную нагрузку на сердце и лёгкие, а также риск развития отёка мозга. Действие многих патентованных противогриппозных средств связано именно с входящими в их состав жаропонижающими препаратами. Следует, однако, учитывать, что жаропонижающие средства угнетают противомикробную защиту, в частности, синтез интерферонов и фактора некроза опухолей [4], снижают бактерицидность полинуклеарных лейкоцитов, синтез белков острой фазы воспаления. Поэтому не следует стремиться к нормализации температуры тела – её снижения на 1–1,5 °C обычно вполне достаточно для улучшения состояния больного.

Выбор жаропонижающих препаратов [5] основывается не на силе их эффекта (он зависит от дозы), а на безопасности, тем более что «сильные» средства нередко вызывают стойкую гипотермию (34,5–35,5 °C).

♦ Парацетамол – препарат первого выбора, его разовая доза составляет 15 мг/кг, суточная – 60 мг/кг. Действие при приёме в растворе начинается через 30 мин и длится 3–5 ч, в ректальных свечах – через 2–3 ч, но длится дольше. Парацетамол, в отличие от нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), не вызывает раздражения слизистой оболочки желудка.

♦ Ибупрофен – препарат из группы НПВС, относится к жаропонижающим средствам второго выбора. Разовая доза составляет 5–7 мг/кг, суточная – 20–40 мг/кг. Препарат рекомендуют применять при инфекциях с выраженным воспалительным компонентом и болевыми реакциями, поэтому его назначение при гриппе вполне оправдано. Жаропонижающим эффектом обладает обтирание водой комнатной температуры [6], оно особенно показано чрезмерно укутанным детям.

Ряд препаратов в качестве жаропонижающих у детей применять не следует. Из списка жаропонижающих, применяемых у детей, исключены амидопирин, антипирин, фенацетин.

Ацетилсалициловая кислота, а также препараты, содержащие салициламид (например, Цефекон Н и Цефекон М) при гриппе могут привести к развитию синдрома Рея – тяжёлого поражения печени и ЦНС.

Метамизол натрий (Анальгин) в качестве безрецептурного жаропонижающего не используют из-за риска агранулоцитоза (1:1700) и коллаптоидного состояния; его используют только в неотложных ситуациях (50% раствор по 0,1 мл/год жизни внутримышечно).

В педиатрической практике не следует применять нимесулид (Найз, Нимулид и др.). Применение данного ингибитора ЦОГ2 как жаропонижающего средства у детей запрещено практически во всех странах мира из-за гепатотоксичности и возможных летальных исходов [7].

Тактика ведения больного гриппом с лихорадкой. Ребёнка следует обильно поить, раскрыть, обтереть водой комнатной температуры; жаропонижающие средства дают при температуре тела выше 39–39,5 °C или при ознобе. Следует избегать курсового приёма жаропонижающих средств, повторную дозу следует вводить только после нового подъёма температуры тела. Это особенно важно, если больному гриппом в связи с подозрением на бактериальную инфекцию назначен антибиотик; злоупотребление жаропонижающими может затруднить оценку эффекта антибиотика.

При злокачественной лихорадке, сопровождающейся нарушением микроциркуляции, следует сочетать жаропонижающие средства с энергичным растиранием кожи, в тя-

жёлых случаях – с внутривенным введением улучшающих реологию крови растворов.

ХИМИОТЕРАПИЯ ГРИППА

Для лечения гриппа используют несколько групп препаратов. У детей, прежде всего, рекомендуют применять менее токсичные средства – интерфероны. Применявшийся ранее интерферон лейкоцитарный человеческий (1000 ед/мл) в настоящее время уступает место рекомбинантным интерферону альфа-2 (Гриппферон) и интерферону альфа-2b (Альфарон) в виде капель в нос (10 000 ед/мл) и в аэрозолях. Новорождённым и детям до 1 года данные препараты назначают по 1 капле 5 раз в день, 1–3 лет – по 2 капли 3–4 раза, 3–14 лет – по 2 капли 4–5 раз в день 5 дней.

Интерферон гамма (Ингарон) применяют у детей старше 7 лет по 2 капли 3–5 раз в день 5–7 дней (100 000 МЕ во флаконе растворить в 5 мл воды, вводят за 30 мин до еды после туалета полости носа).

Доказана эффективность использования интерферон альфа-2 в форме ректальных свечей (Виферон) 2 раза в день в течение 5 дней [8]. Сходным эффектом обладает Арбидол, который назначают перорально: детям 2–6 лет – по 0,05 г, 6–12 лет – по 0,1 г, старше 12 лет – по 0,2 г 4 раза в день 3–5 дней.

Эффективность Анаферона, о которой сообщалось в ряде исследований, при более тщательной проверке не подтвердилась: препарат не снижал температуру тела и не оказывал существенного влияния на другие проявления респираторной инфекции [8].

У детей старше 7 лет можно применять тилорон (Амиксин) перорально по 60 мг сут на 1-, 2-, 4- и 6-й дни лечения.

Для лечения гриппа у взрослых и детей старше 1 года также применяют римантадин (таблетки по 50 мг, 2% сироп для детей Альгирем). Вирусы гриппа быстро приобретают устойчивость к этому препарату, поэтому важно учитывать данные о чувствительности вируса, вызвавшего текущую эпидемию. Дозы римантадина при пероральном приёме (лучше в сочетании с дротаверином): детям 3–7 лет – по 1,5 мг/кг в сут, 7–10 лет – по 50 мг 2 раза в день, старше 10 лет – по 50 мг 3 раза в день; в форме Альгирема: детям 1–3 лет – 10 мл, 3–7 лет – 15 мл в 1-й день 3 раза, во 2–3-й дни – 2 раза, в 4-й день – 1 раз в день (римантадина не более 5 мг/кг в сут).

Последним поколением противовирусных препаратов лечения гриппа являются ингибиторы нейраминидазы. В России зарегистрирован препарат этой группы Тамифлю (осельтамивир).

Ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю) принимают перорально не позже 48 ч от начала болезни; препарат уменьшает продолжительность лихорадочного периода на 1–2 сут. Осельтамивир эффективен (в плане быстроты снижения температуры тела и элиминации вируса) при гриппе А и В [9]. Препарат назначают перорально в дозе 4 мг/кг в сут в 2 приёма, у детей старше 12 лет и взрослых – по 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней; в России он разрешён для лечения гриппа А и В у всех детей старше 1 года [10].

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Упомянутые выше препараты для лечения гриппа также применяют для его профилактики у лиц, не успевших своевременно получить прививку (особенно из групп риска); их назначают в период эпидемии, а также в течение 5–7 дней после контакта с больным гриппом.

Рекомбинантные интерфероны альфа-2 и альфа-2b вводят интраназально по 1–3 капли (см. выше) 2 раза в день

в течение 5–7 дней после контакта с больным гриппом, или в той же возрастной дозе утром каждые 1–2 дня при сезонном повышении заболеваемости. По аналогичной схеме назначают и интерферон альфа-2 в форме ректальных свечей.

Интерферон гамма детям старше 7 лет и взрослым назначают по 2 капли интраназально при контакте с больным гриппом (однократно). При сезонном повышении заболеваемости препарат вводят по 2–3 капли за 30 мин до еды после туалета полости носа 1 раз через день 10 дней (повторный курс при необходимости через 2 нед).

Римантадин (Альгирем) с профилактической целью назна-

чают детям старше 1 года в возрастной дозе 1 раз в день в течение 10–15 дней. По аналогичной схеме применяют Арбидол.

Профилактический эффект осельтамивира хорошо выражен при его назначении в течение не более 48 ч после контакта с больным гриппом; препарат также активен против вируса H5N1 (птичий грипп). Профилактическая доза для детей составляет 1–2 мг/кг в сут, для взрослых – 75–150 мг/сут в течение 7 дней после контакта или до 6 нед во время эпидемии гриппа. В Великобритании осельтамивир рекомендован в качестве профилактического средства только для подростков старше 13 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmed A.E., Nicholson K.G., Nguyen-Van-Tam J.S. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989–90 epidemic // *Lancet*. — 1995. — V. 346 (8975). — P. 591–595.
2. Doran T.F., DeAngelis C., Baumgardner R.A. et al. Acetaminophen: more harm than good for chickenpox? // *J. Pediatr*. — 1989. — V. 114. — P. 1045.
3. Романенко А.И. Течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей. — Автореф. дисс.... к.м.н., 1988.
4. Lorin M.I. The Febrile Child: Clinical Management of Fever and Other Types of Pyrexia. — Wiley, New York, 1982.
5. Союз педиатров России, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребёнка. Научно-практическая программа «Острые респираторные заболевания у детей. Лечение и профилактика». — М., 2002.
6. Steele R.W., Tanaka P.T., Lara R.P., Bass J.W. Evaluation of sponging and of oral antipyretic therapy to reduce fever // *J. Pediatr*. — 1970. — V. 77. — P. 824.
7. Kunal Saha Use of nimesulide in Indian children must be stopped // *BMJ* — 2003. — V. 326. — P. 713.
8. Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г. и др. Противовирусная терапия ОРВИ у детей // *Дет. инфекции*. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 56–60.
9. Kawai N., Ikematsu H., Iwaki N. et al. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons // *Clin. Infect. Dis*. — 2006. — V. 43, № 4. — P. 439–444.
10. Oseltamivir: cutaneous and neurological adverse effects in children // *Prescrire Int*. — 2006. — V. 15, № 85. — P. 182–183.

О ПРИМЕНЕНИИ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Известно, что лечение осельтамивиром (Тамифлю) гриппа у взрослых имеет высокую эффективность. В то же время для выяснения эффективности и безопасности этого вида лечения у детей так же были выполнены серьёзные исследования, в основном они касаются подростков старше 12 лет жизни. Однако, наши американские и канадские коллеги провели рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование и у детей от года до 12 лет. У всех пациентов были симптомы гриппа, тяжёлое состояние, температура более 38 °С, кашель или ринит. Всем им терапия осельтамивиром в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) или плацебо дважды в день была начата в первые 48 ч болезни и продолжена в течение 5 дней. Эффективной терапия считалась в том случае, если болезнь быстро шла на спад – кашель исчезал, или становился лёгким, одышка тоже, температура тела становилась нормальной, восстанавливалась повседневная активность.

Результаты

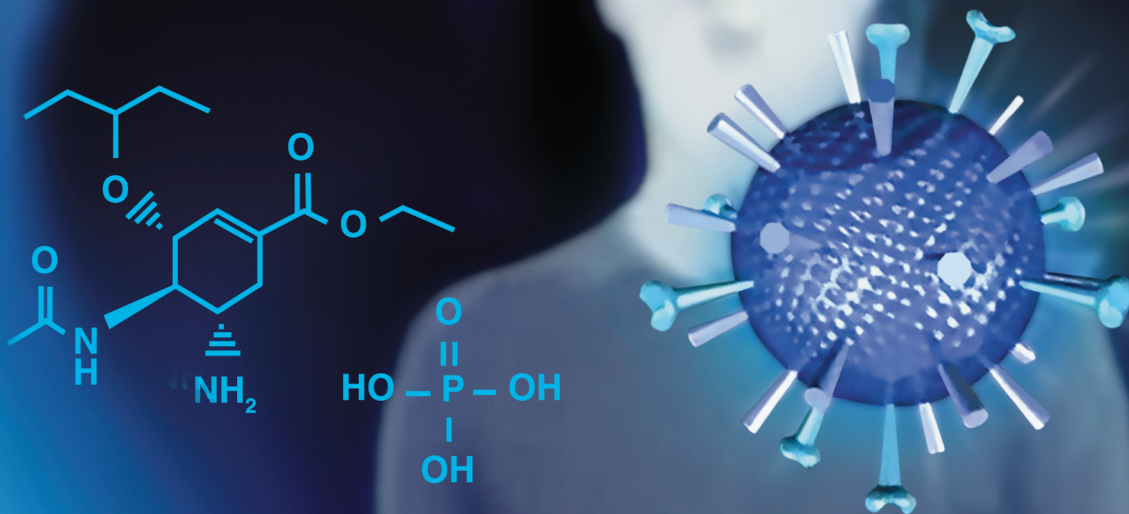
Из 695 отобранных в исследование детей 452 (65 %) имели подтверждённый диагноз гриппа, из них 217 па-

циентов получали осельтамивир, 235 – плацебо. Среди больных гриппом детей средняя продолжительность болезни была 36 ч в группе получающей ингибитор нейраминидазы, и 101 ч в группе плацебо (95%, $p < 0,0001$). Препарат также уменьшал кашель, симптомы ринита и длительность лихорадки. Вновь диагностированный острый средний отит достоверно чаще встречался в группе, получающей плацебо, чем у тех, кто лечился Тамифлю (21 и 12 % соответственно). Частота выписки врачами антибиотиков по поводу присоединившейся бактериальной инфекции была достоверно меньше в группе тех, кто получал Тамифлю (68 по сравнению с 97 пациентами из группы плацебо, $p = 0,03$) Терапия осельтамивиром хорошо переносилась. Досрочно окончание терапии было отмечено в 1,8 % при применении осельтамивира, 1,1% – при лечении плацебо. При этом осельтамивир не вызывал специфического гуморального ответа.

Выводы

Пероральное применение осельтамивира является высоко эффективным и хорошо переносимым детьми лечением, если начинать в период до 48 ч от начала болезни.

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Представительство в России
Россия, 125455 Москва
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru