

Комбинированная терапии гриппа на амбулаторном этапе

А.Л. Вёрткин, д.м.н., профессор, зав. кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Г.Ю. Кнорринг, к. м. н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Vertkin Arkady L., MD, PhD, Prof., Head of Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Knorring German Ju., MD, PhD, associate professor of Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Пандемия COVID-19 подчеркнула значимость острых респираторных вирусных инфекций (включая грипп и ОРВИ), занимающих ведущую роль в структуре инфекционной заболеваемости и социально-экономического влияния. Лабораторная идентификация ОРВИ, гриппа и COVID-19 не всегда возможна, что заставляет проводить дифференциальную диагностику по клиническим данным и начинать стартовое симптоматическое лечение на ранних сроках заболевания. При этом только для гриппа существуют доказанные этиотропные способы терапии. Применение комбинированных средств, сочетающих разнонаправленное симптоматическое и патогенетическое действия с этиотропным противовирусным эффектом обосновано для эмпирического лечения ОРВИ и гриппа на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, римантадин, АнвиМакс

Неспадающий интерес к острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ), включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19, обусловлен их высокой распространенностью и медико-социальным значением. По данным ВОЗ, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ и грипп) приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний [1]. При этом в России количество таких ежегодно болеющих пациентов достигает более 30 млн. человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд. рублей (около 80% ущерба от всех инфекционных болезней) [2,3]. Медицинские и экономические последствия текущей пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 еще предстоит оценить, но уже сейчас очевидно, что эти потери будут колоссальны [4].

Однако, при всей значимости пандемии COVID-19, следует помнить, что и предыдущие пандемии гриппа были весьма значительны и серьезны. Так, самая «знаменитая» инфекция новейшего времени – «испанка» – пандемия «испанского» варианта вируса гриппа унесла жизни, по разным данным, от 18 до 50 млн. человек [5-7]. Для сравнения, за год пандемии COVID-19 по всему миру зарегистрировано более 130 млн случаев инфицирования, за 13 месяцев эпидемии умерло более 2,8 млн. человек [8]. Безусловную роль в борьбе с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 сыграли оперативное оповещение, быстрые меры реагирования и меры предупреждения распространения инфекции. Очевидно, что 100 лет назад, в разгар «испанки», человечество не располагало такими информационными и организационными технологиями.

Однако, успехи медицины последних десятилетий, включая методы диагностики и лечения инфекционных и вирусных, в частности, заболеваний, тем не менее, не позволяют считать проблему решенной. Так, что в годы, предшествующие пандемии COVID-19, вирусные инфекции занимали ведущие роли в заболеваемости и смертности, а, например, вирусные пневмонии уносили жизни около 2 млн человек из 200 млн заболевших [9, Lancet]. Роль гриппа и сезонных ОРВИ снизилась на фоне ограничительных мероприятий 2020-2021-го года, однако считать грипп побежденным преждевременно [10].

Безусловно, в условиях пандемии COVID-19 возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики респираторных инфекций. Клиника известных ОРВИ может иметь свои особенности, в зависимости от возбудителя и преморбидного фона. Оптимальным в дифференциальной диагностике следует признать применение тест-систем на оба вируса. Однако, в России в плане регистрации заболеваемости гриппом и ОРВИ имеются некоторые проблемы. Так, Роспотребнадзор несколько лет назад запретил ставить диагноз «грипп» без лабораторного подтверждения. Это, естественно, повлекло за собой ложное, только «на бумаге», снижение заболеваемости гриппом. Грипп, конечно, не исчез, просто легкие формы, не подтвержденные лабораторно, переключались в раздел «Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации», а тяжелые осложненные формы пополнили раздел отчетов «Пневмония (внебольничная)» (табл. 1).

Столь значительный рост внебольничных пневмоний в 2020 году можно объяснить возникновением

Таблица 1. Заболеваемость ОРВИ по РФ в 2017–2020 годах

Нозология	2017	2018	2019	2020
Грипп	51 143	38 838	54 745	51 467
Пневмония (внебольничная)	604 878	721 926	760 074	2 722 292
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	31 825 739	30 883 968	29 835 672	33 188 474

пандемии COVID19, когда лабораторная его диагностика (тест-системы) еще не была разработана. Добавляет сложностей и часто выявляемое объединение гриппа и ОРВИ в одну графу «грипп и ОРВИ» в отчетных документах, при том, что это совершенно разные по течению и исходам заболевания [11, Никифоров].

Общие пути передачи ОРВИ, гриппа и COVID19, схожесть начальных проявлений респираторного синдрома обуславливают необходимость дифференцированного подхода к диагностике, а существенно различающиеся осложнения и прогноз обуславливают и различные подходы к терапии и реабилитации. Клиника ОРВИ, включая грипп и COVID19, наряду с общими клиническими симптомами, в зависимости от возбудителя, имеет свои особенности (табл. 2).

Верифицировать этиологию ОРВИ, в том числе коронавируса 2 (SARS-CoV2), способно только лабораторное тестирование. В настоящее время доступны тест-системы на вирусы гриппа типа А и В и лабораторные методы диагностики COVID19. Применение молекулярной диагностической панели широкого спектра для быстрого выявления наиболее распространенных респираторных патогенов, включающей респираторно-синцитиальный вирус, вирусы пара-

гриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV, вирусы гриппа типа А и В не получило широкого распространения и используется в крупных центрах и чаще при наличии у пациента микст-инфекции [13].

Среди осложнений ОРВИ наиболее часто встречается поражение дыхательной системы: гайморит, трахеит, острый бронхит, пневмония, обострение ХОБЛ. На фоне подавления вирусами иммунной системы часто присоединяется бактериальная инфекция. Высокий риск осложненного течения ОРВИ имеют пожилые пациенты, а также больные с хроническими заболеваниями.

Однако, для гриппа и новой коронавирусной инфекции COVID19 характерны осложнения со стороны других органов и систем – сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, мочевыделительной, иммунной и др. [14]. В период эпидемии гриппа летальность больных с сопутствующей соматической патологией и в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно возрастает. Связь роста числа сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с перенесенным гриппом, подтверждена в многочисленных исследованиях [15, 16]. К ключевым «Locus minoris

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ОРВИ [по Н. В. Орловой, 2017, с изменениями [12]

Показатель	COVID-19	Грипп	Аденовирус	РС-вирус	Парагрипп	Риновирус
Пик заболеваемости	Осень, зима, весна	Зима	Осень, зима, весна	Зима, весна	Осень, зима	Осень, весна
Начало заболевания	Постепенное	Внезапное	Острое	Чаще острое	Постепенное	Острое
Характерная температура	< 38,5 °С	> 38,0 °С	> 38,0 °С	< 37,5 °С	> 38,0 °С	< 37,5 °С
Интоксикация	Выраженная	Выраженная	Умеренная или выраженная	Умеренная	Умеренная	Слабая
Кашель	Сухой	Сухой надсадный	Влажный	Сухой с приступами удушья	Сухой, лающий, хриплый	Редко
Гиперемия глотки	Иногда	Яркая	Яркая, увеличение миндалин	Слабая	Слабая	Слабая
Поражение респираторного тракта	Вирусная пневмония	Трахеит	Фаринготрахеит	Бронхит, бронхиолит, пневмония	Ларингит	Ринит
Лимфаденит	Отсутствует	Отсутствует	Полиаденит	Редко, шейный, подчелюстной	нет	нет
Особенности клиники	Потеря вкуса и (или) обоняния	Сильная головная боль, миалгии, артралгия	Возможен конъюнктивит, могут быть диарея, увеличение печени	Возможен астматический синдром	Возможна осиплость голоса	Резко выраженная ринорея

resistentiae» при гриппе относят сердечно-сосудистую и иммунную систему, что проявляется выраженным иммунодефицитом и разнообразными геморрагическими осложнениями, вносящими существенный вклад в патогенез гриппозной инфекции [17, 18].

Таким образом, раннее назначение терапии способствует не только сокращению сроков заболевания, но является эффективной мерой профилактики развития осложнений. Залогом эффективности терапии гриппа и COVID19 является максимально раннее (первые сутки заболевания) назначение этиотропной противовирусной терапии. Следует признать, что только для гриппа (высокий уровень доказательности) и COVID19 (низкий уровень доказательности) существуют этиотропная противовирусная терапия. При этом, в большинстве случаев, назначение противовирусной терапии проводится до лабораторной верификации диагноза [11, 17].

К противовирусным препаратам прямого действия для лечения гриппа относятся осельтамивир, занамивир, римантадин [19]. В терапии COVID19 рекомендуется применение противовирусных препаратов фавипиравир и ремдесивир [20]. Препараты прямого противовирусного действия для других ОРВИ на сегодняшний день отсутствуют. Это требует применения патогенетической терапии и симптоматических, чаще комбинированных, средств [21, 22].

В силу сложного патогенеза и многогранности симптомов подобные комбинации содержат в себе жаропонижающие агенты; средства, направленные на купирование отека и заложенности – антиконгестанты и антигистаминные вещества; ангиопротекторы, иммуностропные и т.п. Особый интерес в этом плане представляет комбинация с использованием этиотропного компонента – римантадина в составе препарата АнвиМакс. Это единственный подобный комплексный препарат на отечественном фармацевтическом рынке, обеспечивающий прямое противовирусное действие. Четко показано ингибирующее действие римантадина на вирусы гриппа типа А за счет блокирования ионных каналов M2 вируса, это не позволяет ему реплицироваться (размножаться). Структурные особенности римантадина позволяют ему также оказывать умеренное антиоксидантное действие при гриппе, вызванном вирусом гриппа типа В [22, 23]. Наиболее эффективен римантадин в начальной фазе заболевания, когда вирус только начинает активно размножаться, а специфические антитела вырабатываться ещё не начали. Как монопрепарат, эффективен он и для профилактики гриппа в период повышенной эпидемической опасности. Также показана способность римантадина усиливать выработку интерферонов (альфа и гамма), активируя иммунитет, то есть его неспецифическое иммуномодулирующее действие [24]. Ведь, как известно, α-интерфероны тормозят репликацию вирусов, а роль γ-интерферонов реализуется в виде стимуляции фагоцитоза, направленного на инфицированные клетки, бактерии, и на стимуляцию антителообразования [24].

Еще одним компонентом АнвиМакса является аскорбиновая кислота в высокой дозировке (300 мг). Этот витамин обеспечивает столь необходимое при гриппе иммуномодулирующее, адаптогенное и антиоксидантное действие. Следует подчеркнуть особую важность влияния данного компонента на систему гемостаза, вовлекаемую в патологические процессы при гриппозной инфекции: аскорбиновая кислота вместе с рутозидом реализуют также и ангиопротекторный эффект, стабилизируя проницаемость сосудистой стенки, снижая повреждение капилляров и всего микроциркуляторного русла. Нельзя не отметить, что именно высокая дозировка витамина С в составе АнвиМакса покрывает повышенную потребность в этом витамине, наблюдаемую у пациентов с гриппом и ОРВИ [25]. Дополняет ангиопротекторную активность и еще один компонент АнвиМакса – глюконат кальция, который давно применяется для борьбы с излишним расширением сосудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки при гриппе и ОРВИ. Глюконат кальция, способствуя сужению мелких и средних сосудов, снижению их проницаемости и ломкости, препятствует развитию геморрагических осложнений.

Необходимость купирования гипертермии и озноба, а также борьбы с болевым синдромом, обосновывает включение парацетамола в состав АнвиМакса, при этом в оптимальной дозировке (360 мг), что позволяет не допустить превышения безопасных доз парацетамола даже при 3-кратном в течение суток режиме приема препарата. Дополняет действие антипиретика лоратадин – антигистаминный препарат 2-го поколения, к достоинствам которого следует отнести высокую безопасность. Путем блокирования гистаминовых H1-рецепторов лоратадин ослабляет действие гистамина, который при ОРВИ провоцирует заложенность и отек носовых ходов, бронхоспазм, сухой надсадный кашель. Противоотечный эффект лоратадина развивается быстро, через 1–3 часа, достигает максимума через 8–12 часов и удерживается до 20 часов. В отличие от других H1-гистаминоблокаторов, лоратадин не проходит через гематоэнцефалический барьер и обладает незначительной бронхорасширяющей активностью [25].

Таким образом, действие АнвиМакса соответствует трем ключевым направлениям терапии простудных заболеваний:

Помогает справиться с симптомами

- Снижает температуру
- Уменьшает головную боль
- Уменьшает боли в мышцах
- Уменьшает заложенность носа и отек слизистой

Воздействует на причину заболевания

- Оказывает прямое противовирусное действие в отношении вируса гриппа А
- Стимулирует выработку интерферонов альфа и гамма, активируя иммунитет.

Влияет на механизм развития заболевания

- Обеспечивает антиоксидантное действие при гриппе типа В

- Снижает ломкость сосудов
- Уменьшает проницаемость капилляров
- Предупреждает развитие отека тканей

Таким образом, АнвиМакс – комплексный многокомпонентный препарат, состав которого обеспечивает противовирусный, иммуностропный (интерферогенный), жаропонижающий, обезболивающий, антигистаминный и ангиопротекторный эффекты. При использовании в терапии ОРВИ и других про-

студных заболеваний АнвиМакс – эффективное симптоматическое средство, а при гриппе А – ещё и этиотропный препарат. Применение комбинированных препаратов повышает качество жизни пациентов в острый период заболевания. АнвиМакс предоставляет широкие возможности терапии гриппа и ОРВИ на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, в том числе, при невозможности верификации возбудителя.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень. Грипп. Ноябрь 2016 г.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.: 2017. 220 с.
3. Ющук Н.Д., Хадарцев О.С. Профилактика гриппа и острых респираторных вирусных инфекций с учетом особенности их эпидемического процесса. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 2. С. 44–51.
4. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Белоусов Д.Ю., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная Клиническая Практика. 2021;(1):24-34. DOI: 10.37489/2588-0519-2021-1-24-34.
5. Patterson K.D., Pyle G.F. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic. Bulletin of the History of Medicine, 1991. 65(1), p.4.
6. Johnson N.P. Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918-1920 "Spanish" influenza pandemic. In Bulletin of the History of Medicine. 2002; 76(1): 105-115.
7. URL: <https://ourworldindata.org/spanish-flu-largest-influenza-pandemic-in-history>
8. URL: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
9. Watkins K., Sridhar D. Pneumonia: a global cause without champions. Lancet. Sept 01, 2018, Vol 392, Is 10149, P718-719
10. Olsen S. J. et al. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 69, 1305–1309 (2020).
11. Никифоров В. В., Орлова Н. В., Ломайчиков В. В. Острые респираторные вирусные инфекции в пандемию COVID 19 в практике врача поликлиники. Медицинский алфавит. 2021; (11): 29–33.
12. Орлова Н.В. Грипп. Диагностика, стратегия выбора противовирусных препаратов. Медицинский Совет. 2017;(20):80-86.
13. Файзулоев Е.Б., Лободанов С. А., Никонова А. А. Дифференциальная диагностика ОРВИ методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реально-го времени. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012, № 1 (62). С. 12–19.
14. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Кебина А.Л., Сычева А.С., Куандыкова М.В., Носова А.В., Красненкова С.Ф., Астахова О.И., Завьялов Г.В. Клинические маски COVID-19: клинко-морфологические сопоставления. Терапия. 2020. Т. 6; № 7 (41): 102-112.
15. Wong CM, Chan KP, Hedley AJ, Peiris JS. Influenza-associated mortality in Hong Kong. Clin Infect Dis 2004; 39: 1611–7.6.
16. Fleming DM, Cross KW, Pannell RS. Influenza and its relationship to circulatory disorders. Epidemiol Infect 2005; 133: 255–62.
17. Исаков В.А., Беляева Т.В., Афанасьева О.И. Оптимизация противовирусной терапии гриппа у детей и взрослых. Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 1. С. 136-140.
18. Исаков В.А., Каболова И.В., Кнорринг Г.Ю. Системная энзимотерапия в лечении гриппа и ОРЗ. Terra Medica Nova. 2004. № 3 (35). С. 3-5.
19. Никифоров В. В., Колобухина Л. В., Суранова Т. Г. и др. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным. Метод. рекомендации. М.: Спецкнига. 2018. 24 с.
20. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10, 08.02.2021.
21. Сологуб Т.В., Цветков В.В., Голобоков Г.С. Возможность комплексной терапии гриппа и ОРВИ с включением комбинированных препаратов. Медицинский совет. 2015; 16: 103-105.
22. Ерофеева М.К. Комплексное лечение гриппа и других ОРВИ. Поликлиника. 2020; 4: 58-60
23. Зайцев А.А., Тропик А.В., Лукашкин Р.В., Яцук В.Р., Седых Ю.П., Клочков О.И. Лечение острых респираторных инфекций у военнослужащих. Военно-медицинский журнал 2007;328(11):15-9.
24. Karako NI, Boreko EI, Kirillov VA, Votiakov VI. Change in the influenza virus upon multiplication in the presence of high concentrations of remantadine. Vopr Virusol.1989 Jan-Feb; 34 (1): 43–6.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю. Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса Анвимакс. Медицинский алфавит, 2020; 21: 33-48