

Фармакотерапия острых респираторных инфекций у детей: возможности снижения лекарственной нагрузки

Д.м.н. В.А. Булгакова

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Острые инфекции дыхательных путей служат наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью. Повторные респираторные вирусные инфекции и их осложнения у детей являются существенным бременем как для семьи, так и для общества. Острые респираторные инфекции с их разнообразием клинических проявлений могут являться поводом для необоснованного назначения лекарственных препаратов, полипрагмазии и полифармазии. Проблема эффективного и безопасного лечения и профилактики острых респираторных инфекций — одна из актуальных в клинической педиатрии. В статье рассматривается возможность применения в терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) противовирусного средства с иммуностимулирующим действием Изопринозина (инозин пранобекс). Автором представлен обзор научных данных об эффективности и переносимости этого препарата. Показано, что его механизм действия с двойным терапевтическим эффектом (противовирусным и иммуностимулирующим) позволяет снизить потребность в дополнительном назначении других лекарственных средств при лечении ОРВИ. Применение Изопринозина позволяет сократить продолжительность и уменьшить тяжесть симптомов ОРВИ, потребность в назначении других лекарственных средств (в т. ч. антибиотиков) и восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, вирусы, иммунный ответ, противовирусные препараты, инозин пранобекс, Изопринозин.

Для цитирования: Булгакова В.А. Фармакотерапия острых респираторных инфекций у детей: возможности снижения лекарственной нагрузки // РМЖ. 2018. № 5(II). С. 77–80.

ABSTRACT

Pharmacotherapy of acute respiratory infections in children: the possibility of reducing the drug load
Bulgakova V.A.

National Medical Research Center of Children's Health, Moscow

Acute respiratory infections are the most common cause of application for medical help. Repeated respiratory viral infections and their complications in children are a significant problem for both the family and society. Often, especially in young children, a viral infection of the respiratory tract leads to the development of serious complications, the attachment of a bacterial infection, which contributes to a more severe course and a change in the clinical picture of the disease. Acute respiratory infections with their variety of clinical manifestations may cause an unreasonable drug prescription, polypragmasy and polypharmacy. The problem of effective and safe treatment and prevention of acute respiratory infections is one of the most urgent issues in clinical pediatrics. The article considers the possibility of using Isoprinosine (Inosine pranobex), an antiviral agent with the immunostimulating action, in the therapy of acute respiratory viral infections (ARVI). The author presents an overview of scientific data on the efficacy and tolerability of this drug. It is shown that its mechanism of action with a dual therapeutic effect (antiviral and immunostimulating) makes it possible to reduce the need for additional prescription of other drugs for ARVI treatment. The use of Isoprinosine can reduce the duration and severity of symptoms of acute respiratory viral infection, the need for prescribing other medicines (including antibiotics), and restore the immunity suppressed by viral infection.

Key words: acute respiratory infections, viruses, immune response, antiviral drugs, inosine pranobex, Isoprinosine.

For citation: Bulgakova V.A. Pharmacotherapy of acute respiratory infections in children: the possibility of reducing the drug load // RMJ. 2018. № 5(II). P. 77–80.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции верхних дыхательных путей представляют собой наиболее распространенные острые заболевания и характеризуются высоким риском развития осложнений у детей [1, 2]. Ежегодно только в США с осложненным течением острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа госпитализируются в среднем около 20 тыс. детей [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения,

от ОРВИ и их осложнений в мире ежегодно умирают 4 млн детей в возрасте до 5 лет [4]. Респираторные инфекции наносят существенный экономический ущерб. Большинство результатов эпидемиологических исследований свидетельствуют, что среднее число острых респираторных инфекций (ОРИ) у детей в возрасте младше 5 лет составляет до 5–6 раз в год и около 3–4 раз в год — у детей старшего возраста [5].

Этиология ОРВИ

Возбудителями ОРВИ могут быть вирусы, бактерии и атипичная микрофлора (микоплазма, хламидофила). Но в подавляющем большинстве случаев (90–95% всех ОРВИ у детей) этиологическим фактором являются вирусы, что оправдывает употребление в практике термина «острая респираторная вирусная инфекция» [1]. На сегодняшний день известно более 200 представителей разных семейств вирусов — возбудителей ОРВИ, среди которых основное значение имеют вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), аденовирусы, коронавирусы, метапневмовирусы, бокавирус, реовирусы, энтеровирусы [5].

В большинстве случаев ОРВИ имеет циклическое течение и является саморазрешающимся заболеванием, т. е. заканчивается полным выздоровлением пациента. Однако нередко, особенно у детей младшего возраста, вирусная инфекция респираторного тракта приводит к развитию серьезных осложнений, присоединению бактериальной инфекции, что способствует более тяжелому течению и изменению клинической картины болезни [6].

ПАТОГЕНЕЗ ОРВИ

Наряду с эпидемиологическими причинами, в т. ч. высокой динамикой передачи инфекции в детских коллективах, детский организм сам по себе предрасполагает к высокой заболеваемости: и по причине отсутствия иммунного опыта, и в связи с особенностями анатомического строения, физиологических процессов. В отличие от взрослых у детей недостаточно сформирована способность быстрого интерферонового ответа на воздействие вирусной инфекции, что приводит к более высокой антигенной нагрузке, снижены возможности адаптивного звена иммунного ответа. Повреждающее действие вирусов реализуется как путем непосредственного воздействия на слизистую дыхательных путей, так и опосредованно, путем воздействия на иммунную систему. Вирусы снижают барьерную функцию, способствуют окклюзии дыхательных путей, снижению газообмена и развитию дыхательной недостаточности. Известны аллергизирующие эффекты как самих вирусов, так и продуктов их распада. Вирусная инфекция является триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания. Вследствие инфекционного воспаления, вызванного вирусными патогенами, может присоединяться или активизироваться бактериальная инфекция, в т. ч. сапрофитная [6]. Частые респираторные инфекции способствуют снижению иммунорезистентности организма, срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы) и раннему развитию хронической патологии [7]. Склонность к повторным инфекциям респираторного тракта на фоне угнетения иммунных реакций характерна для детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах [8, 9].

Лечение ОРВИ

Медикаментозное лечение занимает важное место в комплексной терапии детских болезней, в т. ч. респираторной инфекции, при этом существенное значение имеет рациональное применение фармакопрепаратов. Дети наиболее уязвимы в плане возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) из-за незрелости систем, вовлеченных в поглощение, метаболизм, транспортировку

и элиминацию лекарственных препаратов, что должно быть учтено при проведении фармакотерапии у детей [10].

На фармацевтическом рынке представлено широкое разнообразие лекарственных средств, предназначенных для терапии ОРВИ. В то же время именно ОРВИ с их разнообразием клинических проявлений могут являться поводом для необоснованного назначения лекарственных препаратов и полифармации. Стремление максимально быстро облегчить состояние больных, купировать каждый симптом болезни (лихорадка, насморк, чихание, кашель, боль в горле, нарушение общего состояния разной выраженности, головная боль) неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку на организм ребенка, ведет к полипрагмазии и полифармации: число препаратов, назначаемых при ОРВИ, в 70% случаев достигает 3–5 и более [11]. Показано, что уже при сочетании более трех препаратов сложно предсказать возможные вероятные лекарственные взаимодействия, т. к. и сами препараты, и их активные и неактивные метаболиты могут сочетаться в совершенно непредсказуемых соединениях, оказывающих различные, в т. ч. токсические, воздействия [12].

В последние годы лечение ОРВИ осложняет проблема резистентности возбудителей к противомикробным препаратам, в т. ч. вирусов гриппа к противовирусным химиопрепаратам [13, 14]. В настоящее время большинство назначений антибактериальных препаратов, особенно у детей, осуществляется в амбулаторной практике, при этом в половине случаев назначение антибиотиков является необоснованным [15]. Антибиотики широко применяются при ОРВИ (среднем остром отите, остром тонзиллите), хотя известно, что этиологическая значимость бактериальной инфекции при этих состояниях незначительна [16].

Кроме антибиотиков для лечения ОРВИ часто назначаются иммуномодулирующие препараты и средства симптоматической терапии. Результаты фармако-эпидемиологического исследования показывают, что для лечения одного эпизода ОРВИ у детей дошкольного возраста в 84% случаев назначаются иммуномодулирующие препараты, в 64% — антибактериальные, в 42,4% — жаропонижающие средства [17]. При этом у детей с повторными ОРВИ лекарственная нагрузка значительно выше, чем у эпизодически болеющих детей: жаропонижающие средства этим детям назначаются в 2,4 раза, антибактериальные препараты — в 1,8 раза чаще.

Нередко назначаемые для облегчения симптомов ОРВИ, особенно детям с аллергическими заболеваниями, антигистаминные препараты не только не оказывают клинически значимого влияния на носовую обструкцию, ринорею или чихание, но также могут привести к НЛР [18]. Известно, что антигистаминные препараты первого поколения обладают антихолинергическим действием и выраженным нежелательным седативным эффектом. Антигистаминные препараты второго поколения не имеют подобных эффектов и, скорее всего, могут рассматриваться для профилактики обострения аллергического воспаления при ОРВИ у пациентов с аллергией. Однако уже показано, что серьезные НЛР могут развиваться и на антигистаминные препараты второго поколения, что не оправдывает их применение в терапии ОРВИ [19].

Для лечения ОРВИ, особенно при повторных респираторных инфекциях, интерес представляют лекарственные молекулы, имеющие многоцелевое — противовирусное и иммуностропное действие, что позволяет избежать полифармации. С одной стороны, такие препараты обладают универсальными прямыми противовирусными эффектами, подавляя репликацию как РНК-, так и ДНК-содержащих

вирусов, с другой — одновременно стимулируют иммунологические реакции макроорганизма, необходимые для разрешения инфекционно-воспалительного процесса [20, 21].

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС

Среди терапевтических молекул с многоцелевыми эффектами интерес представляет инозин пранобекс — синтетическое производное пурина, обладающее противовирусным действием и иммуностимулирующей активностью. Инозин пранобекс — синтетический аналог инозина, состоит из инозина (гипоксантин-рибозид), пара-ацетиламинобензойной кислоты (ацидобен) и N, N-диметиламино-2-пропанола (димепранола) в соотношении 1:3:3. Он получен путем соединения инозина со вспомогательной молекулой, которая повышает доступность инозина для лимфоцитов и, таким образом, усиливает его иммуностимулирующие свойства. Инозин является природным пуриновым соединением, присутствующим в пище и входящим в состав некоторых важных веществ: пуриновых коэнзимов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Возможно, что сходство инозина пранобекса с образующимися в организме соединениями и обуславливает хорошую переносимость препарата [22].

Инозин пранобекс включен в международную классификацию лекарственных средств (АТС) и представлен в группе противомикробных противовирусных препаратов (J) для системного использования и в группе иммуностимулирующих средств (L); препарат лицензирован во многих зарубежных странах для лечения вирусных инфекций. В Российской Федерации оригинальный препарат инозина пранобекса *Изопринозин* был зарегистрирован в 1997 г. для лечения некоторых острых и хронических вирусных инфекций и разрешен для применения в педиатрической практике. В нашей стране применение препарата в форме таблеток разрешено у детей с 3 лет. При ОРВИ препарат назначают из расчета 50 мг/кг/сут в течение всего острого периода болезни: детям с 3 лет — по 1/2 таблетки на 5 кг массы тела в сутки, дозу делят на 3–4 приема. Длительность терапии определяется течением заболевания и может составлять от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача [23].

В организме инозин пранобекс стимулирует неспецифический иммунный ответ, который не зависит от конкретного вирусного антигена, ответственного за развитие ОРВИ. В исследованиях было показано, что, стимулируя дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, а также повышая продукцию лимфокинов, препарат способствует выработке интерлейкинов-1, -2, интерферона- γ [24–26]. Инозин пранобекс повышает функциональную активность NK-клеток; усиливая хемотаксис макрофагов и фагоцитоз, потенцирует морфофункциональную состоятельность нейтрофилов и моноцитов [24, 27]. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат нормализует гуморальный иммунитет; при этом происходит повышение концентрации IgG, IgA и IgM, а также поверхностных маркеров компонента и вирус-нейтрализующих антител [23, 28]. Таким образом, активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс еще и опосредованно подавляет

синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Иммуномодулирующий эффект молекулы инозина пранобекса может служить фактором, снижающим вероятность развития резистентности патогена к лекарственному средству.

Противовирусное действие инозина пранобекса заключается в подавлении репликации ДНК- и РНК-вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения, в результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса [29–31]. Полагают, что противовирусный механизм препарата реализуется уже к концу первых суток приема [32, 33]. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что впоследствии делает невозможными процессы репликации полноценных как РНК, так и ДНК типов вирусов, т. е. нарушается воспроизводство вирусов и снижается вирулемия [30]. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано наличие у Изопринозина противовирусной активности в отношении вирусов гриппа человека, в т. ч. типа А (H1N1) pdm/09 и В, гриппа птиц А (H5N2), РС-вируса, адено- и парагриппозных вирусов, а также способности защищать животных от летальной гриппозной инфекции [34–36].

ПРИМЕНЕНИЕ ИЗОПРИНОЗИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Инозин пранобекс относится к малотоксичным веществам и в этом отношении имеет преимущества перед другими синтетическими противовирусными препаратами и иммуностимулирующими средствами с противовирусной активностью [20, 36, 37]. Профиль безопасности препарата был установлен клиническими исследованиями при различных показаниях и в разных популяциях [20, 32, 33, 38]. По данным исследователей, среди побочных эффектов, связанных с его приемом, отмечены головные боли и головокружение, зуд, тяжесть в области желудка, которые встречались редко и купировались при отмене препарата. При длительном приеме (более 2 нед.) может наблюдаться повышение концентрации мочевой кислоты в крови и моче, поэтому после 2-х нед. применения Изопринозина следует провести контроль концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче [20, 23].

Данные публикаций по изучению эффективности инозина пранобекса у детей с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими респираторными инфекциями свидетельствуют, что применение препарата при ОРВИ снижает степень тяжести и сокращает продолжительность болезни; уменьшает число рецидивов и осложнений респираторных инфекций [20, 36, 39, 40]. Важным результатом применения инозина пранобекса является отмечаемое во всех исследованиях уменьшение потребности в дополнительном назначении антибиотиков и других лекарственных средств, что важно в плане снижения чрезмерной лекарственной нагрузки при лечении респираторных инфекций.

Согласно результатам клинических исследований, применение инозина пранобекса при *гриппоподобных заболеваниях* сокращает продолжительность и снижает степень выраженности симптомов заболевания (лихорадочного периода, интоксикации, катаральных симптомов в носоглотке) [41].

Показатели эффективности и профиль безопасности Изопринозина при ОРВИ изучены у детей с *атопической бронхиальной астмой* [37]. Препарат назначался внутрь в лечебных дозах из расчета 50 мг/кг массы тела

на 3 или 4 приема (в зависимости от суточной дозы) в течение 7 сут. При этом исключалось использование противовирусных химиопрепаратов, интерферонов и их индукторов, часто применяемых для лечения ОРВИ у детей в нашей стране. Показатели эффективности терапии оценивались по срокам уменьшения степени выраженности симптомов интоксикации, катаральных явлений, клинических проявлений болезни, по данным лабораторного исследования, свидетельствующим об активности патологического процесса, элиминации вирусов со слизистой оболочки полости носа, данным иммунного статуса. Результаты клинического мониторинга позволили констатировать более легкое течение гриппа и ОРВИ у детей, получавших Изопринозин. Так, длительность лихорадки в группе сравнения была дольше, чем в основной группе, причем у всех наблюдаемых — свыше 2 сут, а почти у 1/3 — до 4 сут и более. В основной группе у 27 (90%) больных продолжительность лихорадки составила не более 2 сут. Выраженность температурной реакции, катаральных симптомов и признаков интоксикации в обеих группах была практически одинаковой, однако длительность в группе сравнения — в 1,5–2 раза дольше ($p < 0,05$). У детей, получавших препарат, в динамике по окончании терапии установлены повышение содержания растворимых медиаторов иммунного ответа sCD4+, sCD25, интерлейкинов 8 и 12 ($p < 0,05$) и уменьшение концентрации sCD30, фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$); обнаружена тенденция к незначительному снижению уровня интерлейкина 4 ($p > 0,05$), увеличению концентрации интерферона- γ ($p < 0,001$), сохранявшимся и в период реконвалесценции.

Исследование клинической эффективности препарата у детей при ОРВИ со *стенозирующим ларинготрахеобронхитом* среднетяжелого течения показало, что при приеме инозина пранобекса наблюдалось уменьшение основных симптомов болезни в большинстве случаев на 2–3 сут терапии по сравнению с таковыми у группы детей, не получавших противовирусного лечения. При этом уже на 2-е сут лечения в 85% случаев отмечалось снижение температурной реакции до нормальных значений, у 85% детей исчезали проявления ринита, у 75% — ларинготрахеобронхита, у 60% — влажного продуктивного кашля. В то же время, по данным авторов, у детей, находящихся на симптоматическом лечении, эти симптомы исчезали на 3-й день лечения лишь в 50% случаев, а остальным пациентам требовалось дополнительное назначение лекарственных препаратов [42].

Результаты сравнительной оценки противовирусной терапии эпизода ОРВИ препаратами инозина пранобекса (Изопринозин) и римантадина у *часто болеющих детей* показали эффективность этиотропной терапии. Однако у пациентов, получавших Изопринозин (1-я группа — основная), гипертермия купировалась на 1,9 сут быстрее, вялость исчезала на 1,7 сут раньше, снижение аппетита — на 1,5 сут быстрее, чем у больных, получавших римантадин (2-я группа — сравнения), и у пациентов без противовирусной терапии (3-я группа — контрольная). В 1-й группе пациентов отмечено достоверное уменьшение продолжительности катаральных симптомов: гиперемии в зеве — на 2 дня; кашля — на 1,6 дня ($p < 0,05$) и среднетяжелого состояния — на 1,9 дня ($p < 0,05$). Применение инозина пранобекса способствовало более быстрому исчезновению клинических симптомов ОРВИ и сокращению продолжительности стационарного лечения пациентов на 2-е сут ($p < 0,05$). У больных 1-й группы отмечена нормализация

уровня С-реактивного белка и индекса лейкоцитарной интоксикации к 5-му дню лечения, у детей 2-й группы в эти же сроки зарегистрированы лишь тенденции к снижению данных показателей и достоверное отличие от показателей 1-й ($p < 0,05$) и 3-й ($p < 0,05$) групп [42].

Метаанализ клинической и иммунологической эффективности инозина пранобекса при респираторных инфекциях у пациентов со *сниженной иммунной резистентностью* по результатам 10 опубликованных исследований, включавших данные 2534 человек (дети и взрослые), также подтвердил его показатели эффективности [20]. Показаны снижение степени тяжести и сокращение длительности проявления ОРВИ вирусной этиологии при использовании препарата в лечебном режиме с одновременным восстановлением морфофункционального потенциала иммунной системы.

Недавно были опубликованы результаты пострегистрационного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, в котором оценивались показатели эффективности инозина пранобекса (Изопринозина) у пациентов с клинически диагностированным *гриппоподобным заболеванием* (ГПЗ), включая пациентов с подтвержденным лабораторным обследованием ОРВИ, вызванными вирусами гриппа А или В, РС-вирусом, аденовирусами или вирусами парагриппа 1-го или 3-го типов [21]. В исследовании также оценивались показатели эффективности инозина пранобекса у пациентов с сопутствующими заболеваниями и ожирением. Результаты исследования продемонстрировали эффективность инозина пранобекса по сравнению с плацебо у лиц как с клинически диагностированными ГПЗ, так и с лабораторно верифицированными ОРВИ, подтвердили благоприятный профиль безопасности препарата для лечения ОРВИ. В то же время авторы связывают показатель эффективности препарата с уровнем содержания лекарства в плазме крови и указывают на необходимость дальнейших исследований по определению стратегии дозирования в отдельных популяциях пациентов, например, с избыточной массой тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день накоплена доказательная база, подтверждающая высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности применения инозина пранобекса при ОРВИ у детей. Наличие у инозина пранобекса двух механизмов противовирусного действия — непосредственного (за счет подавления репликации вирусов) и опосредованного (за счет стимуляции различных звеньев иммунитета) позволяет использовать его для эмпирической терапии при вирусных инфекциях с неverified этиологией, в т. ч. при вирусной микстинфекции [23]. Применение Изопринозина в лечении ОРВИ позволяет сократить продолжительность и уменьшить тяжесть симптомов болезни, потребность в назначении других лекарственных средств (в т. ч. антибиотиков), восстановить подавленный вирусной инфекцией иммунитет [20, 21, 36]. ▲

Статья создана при поддержке ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева», Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел.: +7 (495) 644-22-35, e-mail: info@teva.ru ISPR-RU-00490-DOK.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>