

ХИМИОТЕРАПИЯ

- Ремантадин /производное амантадина/ - ингибирует репродукцию вируса на ранней стадии после проникновения в клетку, до начала транскрипции РНК
- - в возрасте 7 - 10 лет по 50 мг - 2 раза в сутки
- - старше 10 лет по 50 мг – 3 раза в сутки
- Для детей в возрасте с 1 года ремантадин используется в смеси с альгинатом – Альгирем (0,2%) сироп
- - в возрасте 1-3 лет по 10 мл, 3-7 лет по 15 мл – 1-й день 3 раза, 2-3 дни – 2 раза, 4-й – 1 раз в день

ХИМИОТЕРАПИЯ

- Арбидол – по механизму действия сходный с предыдущими, помимо этого является индуктором интерферона
(в возрасте от 2 до 6 лет – 0,05, в возрасте 6-12 лет по 0,1, старше 12 лет по 0,2 – 4 раза в сутки)
- При неосложненных формах гриппа и ОРЗ курс 3 дня, при осложненных –
5 дней, затем по 1 разу в неделю в течение 4 недель
- Амиксин применяют у детей старше 7 лет по 0,06 – 1 раз в день на 1, 2, 4 дни от начала лечения.
- Ингибиторы нейраминидазы (занамивир – Реленца – ингаляции по 10 мг 2 раза в день, озельтамивир – Тамифлю – 2 мг/кг 2 раза в день внутрь) разрешены в США соответственно с возраста 5 лет и 1 года. Тамифлю разрешен в России с возраста 12 лет.

ИНТЕРФЕРОНЫ

- Это белки, синтезируемые лейкоцитами, обладающие свойствами цитокинов.
- Известны три вида интерферонов – альфа, бета и гамма, которые могут быть получены естественным или химическим путем (рекомбинантные). Наиболее широко в терапии острых респираторных инфекций у детей применяется человеческий альфа интерферон. Он связывается с рецепторами на поверхности клеточной мембраны, стимулирует специфические ферменты, блокируя репликацию вирусной РНК, активирует макрофаги и NK клетки.

ИНТЕРФЕРОНЫ

- **Нативный лейкоцитарный интерферон** (1000 ед/мл) назначают 4-6 раз в день в нос в общей дозе 2 мл в 1-2 день болезни.
- **Рекомбинантный интерферон-альфа** (10000 ед/мл) – реаферон, роферон – применяют в первые часы заболевания интраназально, в каждый носовой ход по 3-4 капли каждые 15-20 минут в течение 3-4 часов, затем 4-5 раз в сутки на протяжении еще 3-4 дней.
- **Реаферон-ЕС-липид** – интерферон-альфа, лиофильно высушенный. Во флаконе содержится интерферона - 0,5 млн МЕ, витамина Е – 10 мг, витамина С - 1,5мг.

ИНТЕРФЕРОНЫ

- Виферон (свечи ректальные) – человеческий рекомбинантный интерферон альфа 2b. Прочие ингредиенты токоферола ацетат, аскорбиновая кислота, масло какао. Обладает противовирусным, иммуномодулирующим действием.
- - в возрасте до 7 лет 150000 МЕ – 2 раза в сутки
- - старше 3 лет и взрослым 500000 МЕ – 2 раза в сутки
- Курс 5 дней

ИНТЕРФЕРОНЫ

- Гриппферон назначают интраназально детям 1-3 лет по 2 капли – 3 раза в день (разовая доза 2000 ед, суточная 6000 ед), старшим по 2 капли – 4 раза в день (8000 ед/сут) в течение 5 дней.

Анаферон детский

- – в течение 2 часов по 1 табл. Затем в первые сутки еще + 3 табл.
2-е сутки – по 1 табл – 3 раза в день.
Затем по 1 табл – 1 раз в день до выздоровления

Лабораторная диагностика

- **Экспресс-диагностика – РИФ, иммунофлюоресценция**
- **Серологическая диагностика (РНГА, РТГА)**
- **Вирусологическая диагностика – посев на культуру эмбриона человека, почек обезьяны**

Римантадин (лат. *Rimantadinum*, англ. *Rimantadine*)

Профилактика: внутрь, взрослым и детям старше 10 лет по 100 мг 2 раза в сутки, детям до 10 лет — 5 мг/кг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза для детей не должна превышать 150 мг. Курс — 10-15 дней.

Лечение: 100 мг 2 раза в сутки в течение 5-7 дней после появления симптомов заболевания.



РЕЛЕНЗА (RELENZA)

Порошок для ингаляций дозированный белого или почти белого цвета

занамибир	1 доза	1 ротадиск
	5 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат.

Клинико-фармакологическая группа:

Противовирусный препарат

При лечении гриппа А и В взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется назначать по 2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза / в течение 5 дней. Суточная доза - 20 мг.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с нарушениями функции почек и печени коррекции дозы не требуется.

С целью профилактики гриппа А и В взрослым и детям старше 5 лет рекомендуется назначать по 2 ингаляции (2×5 мг) 1 раз/ в течение 10 дней. Суточная доза - 10 мг. Курс профилактики может быть продлен до 1 мес, если риск возникновения заболевания сохраняется более 10 дней.



Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А Н1ТN1 для взрослых»

1. Лечение взрослых больных легкими формами гриппа, вызванного вирусом типа А Н1N1
 - 1.1. Арбидол - суточная доза 800 мг (4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов] течение 7-10 дней*.

или

Интерферон альфа-2Ь в комбинации с Интерфероном гамма - 1 раз в день соответственно по 50 000 МЕ и 100 000 МЕ через день в течение 10 дней, после перерыва в одну неделю повторяется та же схема*.

* *Примечание - кроме беременных женщин*

- 1.3 Для лечения беременных женщин (начиная с 14-ой недели беременности можно использовать Интерферон альфа-2Ь в суппозиториях - суточная доза 1000000 МЕ (по 500000 МЕ 2 раза в день) в течение 5 суток.
- 1.2 Симптоматическое лечение (анальгетики, средства, применяемые для лечения аллергических реакций, витамины) - по показаниям.

2. Лечение взрослых больных среднетяжелыми формами гриппа, вызванной вирусом типа А Н1N1.

2.1. **Кагоцел в комбинации с Арбидолом*:**

кагоцел - в первый день 72 мг, последующие 3 дня по 36 мг в день; **арбидол** - суточная доза 800 мг (4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов) в течение 7-10 дней.

или

Интерферон альфа-2Ь в комбинации с **Интерфероном гамма** - 1 раз в день соответственно по 50 000МЕ и 100 000МЕ через день в течение 10 дней, после перерыва в одну неделю повторяется та же схема. *

Или: Ингавирин - суточная доза 90 мг 1 раз в день в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания).*

Или: Осельтамивир - суточная доза 150 мг (по 75 мг в два раза в сутки) в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2-3 дня от начала заболевания).*

**Примечание - кроме беременных женщин*

2.2. Для лечения беременных женщин (начиная с 14-ой недели беременности) можно использовать Интерферон альфа-2Ь в суппозиториях суточная доза - 1000000 МЕ (по 500000МЕ 2 раза в день) в течение 5 суток. Затем поддерживающая терапия суточная доза по 300000 МЕ (по 150000 МЕ 2 раза в день) по 2 раза в неделю в течение 3 недель.

2.3. Симптоматическое лечение (антибактериальные и противогрибковые средства, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства, применяемые для лечения аллергических реакций, гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему, средства, влияющие на органы дыхания, растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания, витамины и прочие средства) - по показаниям

3. Лечение взрослых больных тяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом типа А Н1N1..

3.1. **Кагоцел в комбинации с Арбидолом***:

кагоцел - в первый день 72 мг, последующие 3 дня по 36 мг в день;

арбидол - ежедневно по 800 мг (4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов) в течение 7-10 дней.*

или: Интерферон альфа-2Ь в комбинации с Интерфероном гамма -1 раз в день соответственно по 50 000 МЕ и 100000 МЕ через день в течение 10 дней, после перерыва в одну неделю повторяется та же схема. *

или: Интерферон гамма - суточная доза 18000 мг (1 раз в день) в течение 15 дней.*

или: Ингавирин - суточная доза 90 мг 1 раз- в день в течение 7 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания).*

или Осельтамивир - суточная доза 150 мг (по 75 мг в два раза в сутки) в течение 5 дней (с учетом эффективности препарата в первые 3 дня от начала заболевания)* * **Примечание - кроме беременных женщин.**

3.2. Для лечения беременных женщин (начиная с 14-ой недели беременности)

можно использовать Интерферон альфа-2Ь в суппозиториях из расчета - суточная

доза 1000000 МЕ (по 500000 МЕ 2 раза в день) в течение 10 суток.

Затем

поддерживающая терапия по 300000МЕ (по 150000МЕ 2 раза в день) по 2 раза в

неделю в течение 3 недель.

3.3. Симптоматическое лечение (антибактериальные средства, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, средства, применяемые для лечения аллергических реакций, средства, влияющие на кровь, гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему, средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему, растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания, средства, влияющие на органы дыхания, респираторная поддержка, витамины и прочие средства) - по показаниям.

3.4. Организация лечения осложнений - см. пояснительную записку.

4. Неспецифическая профилактика гриппа у взрослых

Кагоцел - по схеме 2 дня по 24 мг в день, перерыв 7 дней и еще 2 дня по 24 мг в день.*

или

Арбидол - по 200 мг в день в течение 10-14 дней*
или

**Интерферон альфа-2Ь в комбинации с
Интерфероном гамма –**

1 раз в день соответственно по 50000 МЕ и 100000 МЕ через день в течение 10 дней*

* *Примечание - кроме беременных женщин*

Для беременных (начиная с 14-ой недели беременности) можно использовать Интерферон альфа-2Ь в суппозиториях суточная доза 300000 МЕ (по 150000 МЕ 2 раза в день) в течение 5 суток.

Организация лечения больных тяжелыми формами гриппа (диагностические и лечебные алгоритмы)

- Осложненные формы гриппа регистрируются на разных стадиях эпидемического процесса заболеваемости гриппом, в том числе при сезонном подъеме заболеваемости, а также в период эпидемии и пандемии, когда число больных с тяжелыми формами гриппа значительно возрастает.
- Группами риска по тяжести течения заболевания и развитию осложнений являются больные с хроническими заболеваниями сердечно - сосудистой системы, органов дыхания, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, а также дети в возрасте до пяти лет и беременные женщины.
- Критериями тяжести заболевания является выраженность общего интоксикационного синдрома, нарушение в сфере сознания, гемодинамическая нестабильность, острая дыхательная недостаточность, первичная и вторичная пневмония.

Клинические проявления тяжелых форм

- В первые дни заболевания больные предъявляют жалобы на интенсивную головную и ретробульбарную боль, а так же фотофобию, интенсивность их проявлений нарастает при движении глазных яблок. Центральная нервная система может вовлекаться в патологический процесс и характеризуется определенным полиморфизмом: клиническая картина асептического менингита, энцефалита и синдрома Guillain - Барре. Картина неврологических симптомов при осложненном течении гриппа может дополняться признаками миозита и рабдомиолиза. Эти проявления чаще встречаются у детей. Превалируют признаки миалгии, в то время как истинный миозит встречается крайне редко. Боли локализуются чаще всего в ногах и поясничной области. У таких больных необходимо исследовать сыворотку крови на креатинин фосфокиназу, концентрация которой резко возрастает с развитием миозита. Миоглобинурия является биохимическим маркером рабдомиолиза и свидетельствует о присоединении почечной недостаточности.
- Наиболее грозным осложнением при гриппе является развитие пневмонии. В настоящее время в зависимости от характера возбудителя выделяют первичную (гриппозную), вторичную (как правило, бактериальную) и смешанную пневмонию (вирусно-бактериальную) пневмонии.

- Под **первичной пневмонией** понимается прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный вирусом гриппа. Подобного рода пневмония всегда протекает тяжело, о чем могут свидетельствовать признаки острой дыхательной недостаточности: число дыхательных экскурсий превышает 30 и более в одну минуту, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода ниже 90%. Кашель, как правило, носит непродуктивный характер, его появление усугубляет тягостное чувство одышки, нарастает цианоз. Аускультация легких выявляет характерные хрипы, которые по своей характеристике напоминают крепитирующие: на высоте вдоха выслушиваются влажные хрипы преимущественно в базальных отделах легких.
- **Первичная пневмония** развивается на 2-3 день от острого начала гриппа. Признаки острой дыхательной недостаточности должны насторожить на развитие пневмонии. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с респираторным дистресс-синдромом, некардиогенным отеком легких.

- **Вторичная пневмония** носит бактериальный характер и встречается у значительной части больных, которые перенесли грипп. Принято считать, что более 25 % больным проводится лечение в связи с развитием вторичной бактериальной пневмонии. Вирус гриппа поражает эпителиальные клетки трахеи и бронхов, что способствует адгезии микроорганизмов и последующей их инвазии в дыхательные пути. Пневмония развивается в конце первой и начале второй недели от того срока, как человек заболел гриппом. Наиболее частыми возбудителями пневмонии являются: *Streptococcus pneumoniae* (48%); *Streptococcus aureus* (19%); часто встречаются штаммы, которые резистентны к метициллину. Третье место среди патогенов, приводящих к развитию пневмонии, занимает *Haemophilus influenzae*.

- Характерной особенностью в развитии вторичной бактериальной пневмония у больных, переносящих грипп, является усиление кашля: нарастает его продолжительность, он становится мучительным для больного, вновь нарастают общие интоксикационные проявления (повышается температура тела, возрастает потоотделение, снижается аппетит). Больной может жаловаться на боль в грудной клетке, связанной с актом дыхания. Мокрота приобретает гнойный характер, при рентгенологическом исследовании выявляются пневмонические очаги. Пневмония у больных, перенесших грипп, протекает тяжело, она приобретает затяжной характер, период выздоровления затягивается до 2-3 месяцев. Особенно тяжело протекает пневмония, возбудителем которой являются метициллин, резистентные штаммы золотистого стафилококка. Клиническая практика свидетельствует, что подобного рода пневмония часто осложняется развитием абсцессов легкого.

- Третий тип относят к **вирусно-бактериальным пневмониям**. В мокроте таких больных обнаруживают как вирусы, так и бактерии. В клинической картине таких больных отмечается прогрессивное течение гриппа. Температура тела не нормализуется, сохраняются и другие признаки вирусной интоксикации, и в то же время, присоединяются влажный кашель, больной начинает отделять мокроту гнойного характера, иногда она носит кровянистый характер. При аускультации легких выслушиваются как сухие рассеянные хрипы, так и влажные. Необходимо провести рентгенологическое исследование грудной клетки, которая в подобной ситуации выявляет консолидирующие пневмонические очаги.

- Среди других осложнений следует указать на, возможность развития **инфекционно-аллергического миокардита, перикардита**. Эпидемии и пандемии гриппа сопровождались в последующем постэпидемическом периоде ростом числа больных ревматической лихорадкой, бронхиальной астмой, нефритом и другими заболеваниями.
- В системном обзоре по клиническим проявлениям гриппа, который включил 16 исследований, указано, что более чем в 95% встречается холодный озноб с повышением температуры и выраженное недомогание. Тяжелое течение гриппа характеризуется выраженной головной болью, часто сопровождается тошнотой и рвотой, болями в мышцах преимущественно нижних конечностей. Жизнеугрожающие признаки при тяжелой форме гриппа связаны с поражением легких. Неэффективный и непродуктивный кашель, цианоз слизистых и кожных покровов, одышка, превышающая 30 экскурсий в минуту, снижение сатурации кислорода (кислородный пульс) ниже 90% свидетельствуют о присоединении к течению осложненной формы гриппа острой дыхательной недостаточности.

Лечение тяжелых форм гриппа

- Стратегия ведения больных гриппом направлена на минимизацию числа больных с тяжелыми осложненными формами гриппа.
- При лечении тяжелых форм гриппа важно раннее выявление болезни, раннее назначение лекарственных средств с противовирусной активностью и ранней оценки эффективности проводимой терапии.
- Необходима особая организация всего лечебного процесса, которая исходит из того, что больной является источником дальнейшего распространения вирусной инфекции и нуждается в госпитализации. Больные, у которых выявляются признаки угрозы жизни, должны помещаться в блок интенсивной терапии, персонал которого должен быть специально подготовлен к оказанию квалифицированной помощи: неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, умению проводить легочно-сердечную реанимацию, при необходимости – к санационной бронхоскопии.
- Лечение больных с тяжелой формой гриппа включает наряду с назначением противовирусных препаратов, при развитии бактериальной или вирусно-бактериальной пневмонии - назначение адекватной респираторной поддержки. Респираторная поддержка проводится 3-мя методами: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких.

- Кислород ингалируют через маску или же носовую канюлю и подают со скоростью 2-4л в минуту. Перед назначением ингаляции кислорода определяют сатурацию кислорода и в последующем через 10-15 минут повторно производят измерение. Положительный проявляется в приросте на 2 и более процента сатурации кислорода. Если этого не произошло, то необходимо подготовить аппаратуру к проведению неинвазивной вентиляции легких. Неинвазивная вентиляция легких особенно показана тем больным, у которых выраженный тахипноэ, в акте дыхания активно участвуют мускулатура грудной клетки и брюшного пресса.
- Желательно сочетать инеивазивную вентиляцию легких с назначением лекарственных препаратов через небулайзер. К таким средствам можно отнести теплый физраствор, ацетицистеин, глюкокортикостероиды (будезонид – 0,5-1,0мг в 2мл раствора), симпатометики (сальбутамол 2,5-5,0мг в 5мл физраствора). Назначение этих лекарственных средств направлено на улучшение мукоцилиарного клиренса, борьбе с неэффективным и непродуктивным кашлем.

- Показанием к механической вентиляции легких является нарастающая в своей интенсивности гипоксемия, истощение больного человека (синдром утомления дыхательных мышц). Прямыми показаниями к механической вентиляции легких является $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200 \text{ ммHg}$, несмотря на попытки с помощью РЕЕР вывести больного из тяжелой гипоксемии. Дополнительными показаниями к механической вентиляции легких являются двухсторонние легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенографии органов грудной клетки.
- Важной частью в лечении пневмоний у больных с осложненными формами гриппа является выбор антибактериальной терапии. При постановке диагноза «пневмония» согласно существующим международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших 4-х часов. Этот показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. У тяжелых больных способ введения антибиотиков является внутривенный. Учитывая, что наиболее частыми возбудителями пневмоний являются *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* стартовая эмпирическая терапия пневмонии включает назначение цефалоспоринов 3 и 4-го поколения, карбапены, фторхинолы 4-го поколения. Однако, если высока вероятность стафилококковой колонизации, то антибиотиками выбора являются ванкомицин или линкомицин.