

Современные подходы к фармакотерапии гриппа

А.С.Дарманян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Грипп – острое респираторное заболевание, имеющее воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактно-бытовой пути передачи, которое совместно с другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) составляет до 95% случаев всех инфекционных заболеваний. Несоблюдение изоляции больного практически гарантирует заболевание большинства восприимчивых контактных лиц.

По оценкам Центра контроля и профилактики заболеваний в Атлантае, в США каждый сезон гриппом заражается до 20% населения, из них от 3 до 49 тыс. случаев заканчиваются летально, и 250 тыс. человек нуждаются в госпитализации [1, 2].

В России только официальная статистика ежегодно регистрирует от 30 до 500 тыс. заболевших. По данным отдела обеспечения эпидемиологического надзора, с января по август 2008 г. заболеваемость гриппом составила 223,9 случая на 100 тыс. человек; в 2009 г. – 416,8 случая на 100 тыс. человек; с января по сентябрь 2011 г. – 216,9 случая на 100 тыс. человек, что составило 307 822 официально зарегистрированных заболевших. Одной из основных проблем является грипп у детей, поскольку эта группа наиболее подвержена осложнениям и играет ведущую роль в распространении заболевания [3]. Заболеваемость гриппом детей дошкольного и школьного возраста достигает 40%. Детей до 2 лет, а также детей с хроническими заболеваниями наиболее часто госпитализируют в связи с тяжелым или осложненным течением гриппа. Такие осложнения, как бронхит, пневмония, острый средний отит, регистрируют у каждого 3-го ребенка, больного гриппом и ОРВИ [4].

Наиболее подвержены гриппу дети со 2-го полугодия жизни (до 6 мес они, как правило, защищены материнскими антителами), восприимчивость к сезонному гриппу повышена и в возрасте после 60 лет, когда снижается уровень накопленных за всю жизнь антител к различным штаммам вируса. Большинство смертельных исходов, связанных с гриппом, у людей 65 лет и старше вызвано развитием пневмонии или обострением уже существующих сердечно-легочных и других заболеваний [5]. Кроме того, в группу риска по осложненному течению гриппа входят пациенты с бронхиальной астмой и другими хроническими болезнями легких, в том числе муковисцидозом; болезнями сердца с нарушением гемодинамики; первичными и медикаментозно индуцированными иммунодефицитами; ВИЧ-инфекцией; серповидно-клеточной анемией и другими гемоглобинопатиями; болезнями, предполагающими длительный прием ацетилсалициловой кислоты – АСК (ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки); хронической почечной недостаточностью; хроническими метаболическими болезнями, в том числе сахарным диабетом; нейромышечными расстройствами; судорожным синдромом и когнитивной дисфункцией.

Высокий риск заболевания имеют лица с широким кругом профессиональных контактов – медицинские работники, педагоги, работники транспорта и торговли.

Экономический ущерб, причиняемый гриппом и другими ОРВИ, ежегодно составляет около 86% от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями [6].

Сегодня грипп по-прежнему остается вопросом, волнующим общественность, особенно после пандемии вируса H1N1 2009 г.

Вирус гриппа обладает исключительной способностью к изменчивости поверхностных гликопротеинов – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N), и относительно низкой иммуногенностью, что делает его по-своему уникальным. Частичная антигенная изменчивость гемагглютинина и нейраминидазы, обусловленная точечными мутациями (антигенный дрейф), является причиной развития эпидемии, а частичная или полная замена одного подтипа гемагглютинина или нейраминидазы на другой (антигенный шифт) приводит к развитию пандемии гриппа.

В XX в. возникло 3 пандемии. Наиболее тяжелой была пандемия «испанского гриппа» в 1917–1918 гг., по разным данным унесшая жизни 20–50 млн человек и вызванная вирусом гриппа А антигенного подтипа H1N1. Следующие пандемии гриппа, возникшие в 1957 г. («азиатский грипп») и в 1968 г. («гонконгский грипп»), были вызваны вирусами гриппа H2N2 и H3N2 соответственно.

В 1997 г. впервые было зарегистрировано 18 случаев заболевания гриппом в Гонконге, вызванных птичьим вирусом H5N1, 6 из которых закончились летально. Географическое распространение вируса птичьего гриппа H5N1 в человеческой популяции было относительно ограниченным по сравнению с заражением сезонным гриппом – от Юго-Восточной Азии с дальнейшим распространением до Средней Азии и Африки, что было связано со значительно большей вирулентностью и невозможностью передачи от человека к человеку. К концу ноября 2010 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано только 508 случаев птичьего гриппа у человека, из них 59,4% случаев закончились летально (302 человека) [7].

Пандемию 2009 г. вызвал грипп А того же антигенного подтипа H1N1, что в 1918 г. Новый реассортантный вирус A/California/7/2009 (H1N1), содержащий генетический материал вирусов как свиного, так и человеческого гриппа, впервые выявленный в Мексике в апреле 2009 г., достиг статуса пандемического уже к 11 июня того же года и распространился по всему миру к марту 2010 г. К августу 2010 г. было зарегистрировано 18 450 смертельных исходов. Хотя наибольшее количество госпитализированных составили дети младше 5 лет, которые еще не успели накопить достаточного уровня специфических антител, смертность была самой высокой среди лиц старше 50 лет [8, 9].

Большое число осложнений, часто у ранее здоровых детей, показывает важную роль быстрой диагностики гриппа, противовирусной терапии и вакцинопрофилактики.

Способы лечения и профилактики гриппа

ВОЗ в качестве основного средства борьбы против гриппа в настоящее время рекомендована вакцинация. Именно ежегодная вакцинация является наиболее эффективным методом снижения заболеваемости и смертности (на 41%) от гриппа во всех возрастных категориях, включая группы риска, а также способствует снижению частоты развития его инфекционных и неинфекционных осложнений. Защитный эффект ежегодной вакцинации (в течение 2 лет и более) выше, чем однократной перед эпидемией [10].

Противовирусным препаратам также отведена значительная роль в профилактике и лечении гриппа. Среди лекарственных средств наиболее широко применяются 3 группы (табл. 1).

Таблица 1. Некоторые противовирусные препараты, применяемые при гриппе

Группа	Наименование	Возрастные ограничения
Интерфероны и индукторы интерферонов	Рекомбинантный интерферон- α -2 β (Виферон (1, 2), Гриппферон, Альфарона)	С рождения
	Интерферон- γ (Ингарон)	С 7 лет
	Арбидол	С 3 лет
	Тилорон (Амиксин)	С 7 лет
	Меглюмина акридонацетат индуктор эндогенного интерферона (Циклоферон) – синтетический аналог гуанозина (Рибавирин)	С 4 лет
	Ингавирин	С 18 лет
Адамантаны Ингибиторы нейраминидазы	Римантадин, амантадин	С 1 года
	Осельтамивир	С рождения
	Занамивир	С 5 лет
	Перамивир Ланинамивир	С 1 мес Нет данных

Таблица 2. Рекомендуемые дозы осельтамивира для лечения и профилактики сезонного и пандемического гриппа у детей, подростков и взрослых

Возрастная группа	Масса тела, кг	Лечение		Постэкспозиционная профилактика	
		Курс 5 дней (2 раза в день), мг	Курс 10 дней (1 раз в день), мг	Курс 5 дней (2 раза в день), мг	Курс 10 дней (1 раз в день), мг
Взрослые и подростки от 13 лет	–	75	75	75	75
Дети от 1 до 12 лет	>40	75	75	75	75
	>23–40	60	60	60	60
	>15–23	45	45	45	45
	≤15	30	30	30	30

Первая – интерфероны и индукторы интерферонов. В России широко применяется Арбидол®, который помимо иммуномодулирующего действия, обладает и широким спектром прямой противовирусной активности, включая действие против вирусов гриппа А и В. Арбидол® разработан совместно Центром химии лекарственных средств (ЦХЛС-ВНИХФИ, г. Москва), Институтом медицинской радиобиологии РАМН (г. Обнинск) и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург). Механизм действия препарата заключается в ингибировании слияния вирусной липидной оболочки с клеточными мембранами и предотвращения инфицирования клетки. Указывается, что Арбидол® активен в отношении всех антигенных подтипов вирусов гриппа А и В (в том числе птичьего) и основных возбудителей ОРВИ. При профилактическом применении Арбидола в период эпидемии вероятность развития заболевания может снижаться в 2–3 раза, а при применении препарата для экстренной постэкспозиционной профилактики – в 7,5 раз. По данным проведенных исследований, препарат сокращает период лихорадки и общую длительность заболевания, значительно уменьшает риск возникновения осложнений при гриппе и ОРВИ, а также сочетает высокую эффективность и хорошую переносимость. Препарат показан к применению у взрослых и детей с 3 лет [11].

Достаточно новый российский противовирусный препарат Ингавирин®, применяемый с 18 лет, оказывает регуляторное действие на иммунный, интерфероновый и цитокиновый статус больных гриппом, стимулирует или подавляет имеющиеся отклонения показателей клеточного противовирусного иммунного ответа, функциональной активности системы интерферона и профиля противовоспалительных цитокинов [12].

Ко 2-й группе относятся производные адамантанов – амантадин и римантадин. Адамантаны ингибируют M_2 -каналы вируса гриппа А, однако не оказывают действие на вирус гриппа В, имеющий иную структуру. Кроме того, эффективность ингибиторов M_2 -каналов ограничивается быстрым появлением устойчивых штаммов, включая пандемичный штамм H1N1.

К 3-й группе относятся ингибиторы нейраминидазы, эффективные как в отношении вируса гриппа А, так и гриппа В. Сегодня два препарата из этой группы – осельтамивир (Tamiflu®) и занамивир (Relenza®) –

зарегистрированы всеми странами мира; еще два препарата недавно одобрены к применению в Японии – перамивир и ланинамивир (Inavir®) [13].

Ингибиторы нейраминидазы на сегодняшний день – жизненно важные препараты, назначаемые при сезонном и пандемическом гриппе.

В ответ на пандемию 2009 г. ВОЗ сформулировала основные аспекты противовирусной терапии с созданием протоколов лечения в августе 2009 г. с последующим пересмотром и упрощением в феврале 2010 г. Рекомендации одинаковы для сезонного и пандемического гриппа.

Для лечения неосложненного гриппа ингибиторы нейраминидазы применяют в группах риска, а именно у пациентов в возрасте до 2 лет и старше 65 лет, беременных женщин, а также пациентов с хроническими заболеваниями [14].

Занамивир назначают для использования только в виде ингаляций через рот с применением дискхалера. Препарат зарегистрирован во всех странах мира и рекомендован для лечения и профилактики гриппа А и В у детей от 5 лет и взрослых. Для всех возрастных категорий занамивир назначают по 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Профилактическая доза – по 2 ингаляции 1 раз в сутки курсом 10 дней. Препарат может иметь побочные эффекты в виде бронхоспазма у людей с заболеваниями дыхательной системы или обострения сопутствующих заболеваний респираторного тракта, поэтому его применение у данного контингента пациентов ограничено. Занамивир включен в Британский протокол лечения и профилактики гриппа [15].

Осельтамивир (Tamiflu®, F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland) – оральный противовирусный препарат для лечения и профилактики гриппа А и В, зарегистрированный более чем в 100 странах мира.

Осельтамивир рекомендован ВОЗ для лечения пандемического и сезонного гриппа различной степени тяжести, а также является основным препаратом для лечения птичьего гриппа H5N1.

За 10 лет существования на рынке лечение осельтамивиром получили более 83 млн человек [16].

Препарат доступен в нескольких лекарственных формах – капсулы по 75 мг для взрослых, капсулы меньшей дозы: 30 и 40 мг для подростков и пациентов с почечной недостаточностью, оральная суспензия для детей младшего возраста (табл. 2).

Из содержимого капсулы можно приготовить раствор для немедленного перорального применения [17].

Осельтамивир рекомендован для лечения и профилактики сезонного гриппа у взрослых и детей старше 1 года. В случае пандемического гриппа, тяжелого или прогрессирующего течения гриппа существует схема дозирования препарата для младенцев до года. Пациентам с иммуносупрессией рекомендовано лечение в больших дозах и/или с более длительной продолжительностью курса.

Механизм действия осельтамивира связан с блокированием вирусной репликации путем препятствия выходу вирионов из клетки, ингибируя нейраминидазу вируса при помощи активного метаболита осельтамивира карбоксилата (ОК).

После перорального приема осельтамивир быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и попадает в гепатоциты, где более 90% препарата превращается в его активную форму ОК при помощи печеночной карбоксилэстеразы. Максимальная концентрация ОК в плазме регистрируется через 3–4 ч. Концентрация в плазме не зависит от параллельного приема пищи, и более 75% принятого препарата превращается в его активную форму. Далее препарат с кровотоком распределяется большей частью в верхних и нижних дыхательных путях и не обнаруживается в центральной нервной системе. Связывание с белками плазмы низкое. Период полувыведения при приеме внутрь 6–10 ч, что обуславливает применение препарата дважды в сутки.

До сих пор исследуется наиболее безопасная и эффективная схема дозирования осельтамивира у детей до года. Результаты разных исследований рекомендованы дозы: 3 мг/кг 2 раза в день от 0 до 8 мес и 3,5 мг/кг от 9 до 11 мес [18], а также схема 2 мг/кг до 1 мес, 2,5 мг/кг от 1 до 3 мес и 3 мг/кг от 3 мес до года. Недоношенным и маловесным детям назначают до 1 мг/кг 2 раза в день [19].

Стандартная доза осельтамивира должна быть снижена при наличии почечной недостаточности пропорционально клиренсу креатинина.

При печеночной недостаточности необходимости в коррекции дозы нет.

Доказано отсутствие значимого взаимодействия и изменения активности при назначении осельтамивира со стандартными препаратами, часто принимаемыми при гриппе: римантадином, амантадином, парацетамолом, АСК, антацидами, амоксициллином, варфарином. Также не выявлено взаимодействия между осельтамивиром и назначаемыми иммуносупрессивными лекарствами [20].

Результатами множества исследований доказано, что осельтамивир значительно укорачивает течение болезни и уменьшает степень выраженности ее симптомов.

В 2000 г. впервые опубликованы данные об эффективности препарата в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней при сезонном гриппе у людей в возрасте от 18 до 65 лет [21]. Последующие исследования доказали эффективность препарата у людей старше 65 лет, а также уменьшение риска развития осложнений гриппа и необходимости назначения антибактериальных средств, а также госпитализации [22]. Осельтамивир эффективен для постэкспозиционной профилактики гриппа в дозе 75 мг 1 раз в день в течение 7–10 дней (снижение риска заболевания на 89%, $p < 0,001$) и сезонной профилактики в дозе 75 мг 1 раз в день в течение 6 нед (снижение риска заболевания на 76%, $p < 0,001$) [23].

Эффективность осельтамивира показана у детей в возрасте от 1 до 12 лет в виде укорочения периода лихорадки, уменьшения риска развития вторичной инфекции, в особенности острого среднего отита [24, 25]. Доказана 55% эффективность постэкспозиционной профилактики в этой же возрастной группе в дозе 30–60 мг в зависимости от массы тела. Последующие открытые исследования показали, что среди детей, принимавших осельтамивир в стандартной дозировке в качестве сезонного профилактического средства, не

выявлено клинически и лабораторно подтвержденных случаев гриппа [26].

Имеются сообщения о меньшей эффективности осельтамивира при гриппе В. Исследования в Японии показали, что при лечении гриппа В лихорадка купируется медленнее, чем при гриппе А [27]. Тем не менее в рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 144 детей в возрасте от 1 до 12 лет, продемонстрирована значительная эффективность препарата при лечении гриппа В в сравнении с группой плацебо [24]. В дальнейших исследованиях в той же возрастной группе при назначении осельтамивира и занамивира показана одинаковая скорость купирования лихорадки при гриппе В и А H1N1, однако нормализация температуры тела, действительно, наступила быстрее при гриппе А H3N2 [28].

Проспективные и ретроспективные исследования показали успешное применение осельтамивира в группах риска – у детей младшего возраста и пациентов с хроническими заболеваниями – и снижении у них риска развития пневмонии, обострения бронхиальной астмы [29–31]. Более того, доказано снижение риска летальных исходов у госпитализированных пациентов с тяжелым течением или осложнениями сезонного гриппа (на 79% у взрослых в клинике Торонто и на 73% – в клинике Гонконга) в сравнении с пациентами, не получавшими противовирусную терапию [32, 33].

В первые 10 лет применения осельтамивира постоянно проводились и публиковались результаты клинических исследований его эффективности. Кохрановский обзор 2007 г. по использованию осельтамивира осветил данные о снижении риска осложнений гриппа у детей, а также о сокращении сроков заболевания у исходно здоровых детей и незначительном снижении длительности заболевания у детей с бронхиальной астмой [34]. Тем не менее Кохрановский обзор 2009 г., основанный на 4 крупных исследованиях, не показал столь удачного опыта его использования при осложнениях гриппа [35]. Последующий независимый анализ 11 не вошедших в Кохрановский обзор рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировал, что осельтамивир снижает риск развития осложнений нижних дыхательных путей, требующих антибактериальной терапии, на 28% [36].

Анализ результатов лечения людей с неосложненным течением гриппа свидетельствует о том, что осельтамивир значительно более эффективен в случае максимально раннего его назначения. Например, у невакцинированных детей в возрасте от 1 до 3 лет с гриппом А осельтамивир снижает длительность заболевания на 3,9 дня в сравнении с группой плацебо ($p = 0,006$) при его назначении в течение первых 24 ч от начала лихорадки и снижает риск развития острого среднего отита на 85% у детей с гриппом А и В в случае его назначения в течение первых 12 ч клинических проявлений [37]. В дальнейшем большая эффективность раннего назначения препарата показана не только при среднетяжелом течении сезонного гриппа, но и в случаях его тяжелого течения у госпитализированных пациентов с птичьим и пандемическим гриппом. N.Lee и соавт. [33] выявили укорочение сроков госпитализации и потребности в кислороде при лечении, начатом в первые 2 дня от начала заболевания в сравнении с пациентами, получившими осельтамивир позднее или не получившими его вообще. Это же исследование показало, что назначение осельтамивира в течение первых 4 дней болезни значительно снижало риск летального исхода относительно той же группы сравнения.

Вирус птичьего гриппа H5N1 отличается значительно большей вирулентностью по сравнению с сезонными штаммами [7]. Для лечения инфицированных людей применяли различные противовирусные препараты, в основном осельтамивир. При этом в 12 странах мира на основании неконтролируемых исследований показано снижение смертности [17, 38]. Далее ВОЗ было предложено лечение более высокой дозой осель-

тамовира в случае заражения птичьим гриппом. Доказано, что профилактический прием осельтамивира позволяет значительно ограничить распространение штамма птичьего гриппа, а также, как показано в последнем исследовании J. Smith [39], штамма H7N7. Последние опубликованные данные по применению осельтамивира в рамках исследований, спонсированных компанией Roche, Avian Influenza Expert Group (AVEX) Avian Influenza Registry, сейчас доступны врачам всех стран мира. В исследовании 308 человек в 12 странах в возрасте от 1 до 75 лет (средний возраст 17 лет, 46% младше 16 лет) показано, что выживаемость пациентов, получивших хотя бы 1 дозу осельтамивира, значительно выше, чем не получавших противовирусного лечения. При его назначении в течение первых 2 дней болезни в сравнении с пациентами, не получавшими антивирусной терапии, выживаемость составила 95% ($p < 0,0001$). При начале лечения на 3–5-й день болезни – 48% против 27% и на 6–8-й – 50% против 29% в сравнении с отсутствием лечения ($p < 0,05$) [17].

Новый вирус гриппа H1N1 в 2009 г. за 2,5 мес достиг статуса пандемического и еще через 8 мес распространился по всему миру [8]. Работы, выполненные в Китае, Сингапуре и Вьетнаме, также указывают на максимально быстрый благоприятный исход заболевания в случае раннего назначения осельтамивира [40, 41].

Среди осложнений гриппа H1N1 наиболее часто регистрировали пневмонию и дистресс-синдром, требующий искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии [42, 43]. На основании исследований, проведенных среди госпитализированных пациентов, было показано наиболее благоприятное течение болезни (включая снижение потребности в реанимационных мероприятиях, уменьшение риска респираторных осложнений, требующих искусственной вентиляции легких – ИВЛ – и риска смертности) в случаях срочного назначения противовирусной терапии. Аналогичные результаты выявлены в исследованиях как среди взрослых [44, 45], так и среди наиболее уязвимых групп пациентов – младенцев, беременных женщин и пациентов с иммуносупрессией [46, 47]. Также доступны данные о том, что среди 58 крайне тяжелых пациентов с пандемическим гриппом, из которых 24 умерли в течение 60 дней, назначение ингибиторов нейраминидазы достоверно увеличило выживаемость в сравнении с лицами, не получавшими противовирусного лечения ($p = 0,04$), 45 пациентов получали 1 или более препаратов из этой группы [43]. В другое ретроспективное исследование 2009 г. вошли 272 пациента, госпитализированные в течение 24 ч от начала заболевания, при этом 200 человек получали противовирусные препараты (осельтамивир – 188). При этом вероятность благоприятного исхода заболевания коррелировала с терапией осельтамивиром [42]. В еще более масштабном исследовании было показано, что выживаемость 1088 тяжело больных пациентов в подавляющем большинстве случаев зависела от раннего (в течение 48 ч от появления первых симптомов) назначения противовирусной терапии [48]. Также положительные результаты лечения описаны при обследовании 4570 пациентов со среднетяжелым течением лабораторно подтвержденного пандемического гриппа H1N1 в 2009 г. Практически всем пациентам (99,4%) сразу при поступлении в отделение неотложной помощи был назначен осельтамивир, и только 11 из них потребовалось лечение в палате интенсивной терапии, смертельных исходов не было [49].

В нескольких исследованиях также была подтверждена ($p < 0,001$) эффективность применения осельтамивира и занамивира для профилактики сезонного и пандемического гриппа [50, 51].

Проблема резистентности

Только 2 класса противовирусных препаратов официально одобрены в мире для профилактики и лечения гриппа – ингибиторы нейраминидазы и адамантаны. Большое беспокойство вызывают появившаяся резистентность вирусов гриппа к адамантанам и рас-

пространение резистентных штаммов в человеческой популяции.

Пандемический вирус A H1N1 устойчив к адамантанам. Новая мутация гриппа A H1N1 1223R, выделенная у подопытных животных, обуславливает перекрестную резистентность к осельтамивиру, занамивиру и перамивиру. Хотя пока нет данных, что данный штамм может вызывать заболевание у людей и распространяться в популяции, однако потенциально такая возможность существует, что заставляет искать новые механизмы возникновения мутаций и новые вещества, обладающие противовирусной активностью [52].

Группой американских ученых было проведено ретроспективное исследование у детей с сезонным гриппом, госпитализированных в период с 2001 по 2007 г. Из 1275 выделенных штаммов 264 были резистентны к осельтамивиру [53].

Пандемия вируса H1N1 в 2009 г. привела к колоссальному росту продаж и приема ингибиторов нейраминидазы, что в свою очередь привело к росту резистентности. Последний высокоэффективный ингаляционный препарат той же группы *laninamivir* активен в отношении резистентных к осельтамивиру штаммов вируса гриппа *in vitro*. Применяется однократно для лечения и 1 раз в неделю для профилактики гриппа [54].

Чувствительность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы может повышаться или понижаться благодаря мутациям, происходящим в нуклеотидной последовательности, кодирующей нейраминидазу вируса. Такие мутации могут быть спонтанными или индуцированными, когда репликация вируса происходит в присутствии ингибитора нейраминидазы. Наиболее частая мутация, приводящая к резистентности вируса гриппа к ОК, является мутация H275Y (замещение гистидина тирозином в позиции 275 в N1 подтипе нейраминидазы). Соответственно, она специфична для определенных штаммов, например, может возникать в штаммах вируса гриппа A H1N1 или H5N1, но не в таких, как H3N2, или штаммах вируса гриппа B. Подобные мутации высокоспецифичны. Если подтип N1 нейраминидазы нечувствителен к действию осельтамивира, на него действуют другие ингибиторы нейраминидазы, например занамивир. Иные мутации приводят к резистентности других определенных штаммов вируса или к резистентности к занамивиру и/или перамивиру. Поскольку нейраминидаза вируса ответственна за его репликацию, мутации, приводящие к резистентности к ингибиторам нейраминидазы, нарушают его способность к репликации или снижают его контагиозность, поэтому такие штаммы практически не циркулируют [55]. Исключение из этого правила имело место в 2007 г., когда штамм H1N1 с мутацией H275Y циркулировал в Европе в течение двух сезонов. Выяснилось, что штаммы вируса H1N1 и H5N1, несущие эту мутацию, могут изменять форму репликации и трансмиссии [56, 57]. Показано, что риск появления резистентных штаммов особенно высок у пациентов с иммунодефицитом, получающих более длительный курс противовирусных препаратов.

По данным российских исследователей, изучавших эффективность противовирусных препаратов в отношении вируса гриппа в сезон 2009–2010 гг. в России, штаммы пандемического вируса A(H1N1) были резистентны к римантадину и чувствительны к осельтамивиру, занамивиру и Арбидолу. Авторы также указывают на эффективность того же спектра препаратов в отношении вируса гриппа B [58].

При исследовании 5540 изолятов вируса имели мутацию H275Y и были резистентны к осельтамивиру 1431 (93,3%) из 1533 изученных проб сезонного гриппа H1N1 и только 15 (0,7%) из 2259 пандемического. Все, кроме двух, выделенные штаммы A(H3N2) ($n = 834$) и B ($n = 914$) были чувствительны к осельтамивиру. К занамивиру были также чувствительны почти все изоляты за исключением 6 сезонных A(H1N1) и нескольких A(H3N2) с мутацией D151. Часть вирусов (1058) была чувствительна к перамивиру, за исключением содержащих мутацию H275Y [59].

В Японии практически всех пациентов с гриппоподобным заболеванием исследуют экспресс-тестом на грипп и при положительном результате получают ингибиторы нейраминидазы. Именно в Японии уровень летальности во время пандемии H1N1/09 был наиболее низким (<0,001%, 198/20,7 млн) благодаря согласованности в подходах лечения и максимально раннему назначению ингибиторов нейраминидазы. При исследовании 1000 детей, госпитализированных с гриппом H1N1/09, выяснилось, что ингибиторы нейраминидазы назначали в 984 (98,4%) случаях. 88,9% пациентов получили препарат в течение 48 ч от начала заболевания. Несмотря на широкое использование осельтамивира в Японии, до сих пор не было зарегистрировано вспышки заболеваемости, вызванной осельтамивир-резистентными штаммами, или связанного с ними тяжелого течения болезни.

Канадские специалисты после анализа множества клинических испытаний заключили, что большая часть сообщений указывает на распространенность именно осельтамивир-резистентных штаммов, однако данные о резистентности к занамивиру и перамивиру практически отсутствуют [60].

Поэтому ВОЗ рекомендует применение занамивира в случаях инфицирования осельтамивир-резистентными штаммами [17].

Необходимо отметить, что на сегодняшний день возможна постановка полимеразной цепной реакции с быстрой детекцией резистентных к осельтамивиру штаммов вируса [61].

Побочные эффекты

Исследованиями показано, что побочные эффекты, возникающие при приеме осельтамивира, схожи с таковыми при приеме плацебо. У 1032 детей в группе осельтамивира, получавших препарат в дозе 2 мг/кг 2 раза в день в течение 5 дней, с большей частотой встречались такие побочные эффекты, как рвота (15% против 9%) и боль в животе (5% против 4%). Гастроинтестинальные расстройства чаще возникали в начале лечения и быстро исчезали [62]. Подобные сообщения получены и при профилактическом приеме осельтамивира. Симптомы были, как правило, слабо или средне выражены [63, 64]. По данным G.Khandaker и соавт., при лечении осельтамивиром детей до 12 мес рвота встречалась с одинаковой частотой в группе осельтамивира в сравнении с группой плацебо и скорее связана с самим течением гриппа, чем с приемом осельтамивира [65].

На заре использования осельтамивира японскими исследователями были опубликованы единичные данные о возникновении связанных с ним острых психических расстройств и суицидальных попыток у пациентов от 10 до 19 лет. Однако в последующем данные статистики опровергли высказанные предположения [66].

Многочисленные исследования показали, что потенциальная польза от лечения осельтамивиром именно пандемического гриппа у детей до 1 года значительно превышает риск его применения в этой возрастной группе. Такие данные привели к пересмотру рекомендаций по использованию препарата, а именно к подтверждению возможности его применения у детей от 0 до 6 мес при выявлении у них инфекции, вызванной штаммом A/California/H1N1, для лечения и постэкспозиционной профилактики [67].

Пандемичный вирус H1N1, а также H5N1 иногда приводят к тяжелому течению гриппа, при котором стандартные дозы осельтамивира могут оказаться малоэффективными. С учетом подобной ситуации было проведено исследование среди 194 здоровых добровольцев, получавших осельтамивир в дозе 225 и 450 мг 2 раза в день в течение 5 дней. При этом не было получено доказательств кумуляции препарата, а побочные эффекты – тошнота, рвота и головокружение – наблюдались не чаще, чем при приеме стандартной дозы [68]. Несмотря на то что период полувыведения осельтамивира при внутривенном введении составляет всего

1–2 ч, в настоящее время проводится ряд клинических испытаний его внутривенного использования в разных возрастных группах в случае крайне тяжелого течения заболевания и невозможности орального применения препарата.

Фармакоэкономические исследования

В настоящее время доступны результаты нескольких фармакоэкономических исследований, посвященных применению осельтамивира. Анализ «затраты–эффективность» показал преимущества препарата по сравнению с «обычной» лечебной тактикой по крайней мере в 4 исследованных группах: взрослые и подростки, дети старше 15 лет, пожилые люди и пациенты групп высокого риска [69]. Расчеты H.Nagase и соавт., которые использовали такой показатель, как «полезность» медицинских вмешательств и QALY (годы качественной жизни), продемонстрировали, что «полезность» терапии осельтамивиром будет превышать затраты на лечение до достижения общего уровня распространения резистентности вируса гриппа на 27% [70].

Перспективы

В августе 2010 г. ВОЗ сообщила об окончании пандемии 2009 г., и сейчас перед специалистами стоит новая задача по изучению возможности мутации вируса птичьего гриппа и других его штаммов с облегчением передачи от человека к человеку [17].

Лечение гриппа постоянно совершенствуется. Достоверно показаны клиническая и вирусологическая эффективность и безопасность лечения перамивиром у детей от 28 дней до 15 лет с вирусом гриппа H1N1. Его применение в дозе 10 мг/кг/сут приводит к облегчению симптомов гриппа H1N1 в среднем за 29,1 ч ($p < 0,05$) [71].

Перамивир парентерально можно назначать вместе с осельтамивиром и римантадином, не оказывая влияния на фармакокинетику этих препаратов, при этом не подвергаясь их воздействию [72].

В настоящее время проходит III фаза испытания по сравнению эффективности однократной инфузии перамивира 300 или 600 мг и орального осельтамивира 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней для лечения пациентов старше 20 лет с сезонным гриппом А или В. По предварительным данным, однократная доза перамивира может быть альтернативой 5-дневному курсу осельтамивира у пациентов с сезонным гриппом [73].

Ингалиции ланинамивира сравнимы по эффективности с приемом осельтамивира, однако первый активен в отношении резистентных к осельтамивиру штаммов [74].

Альтернативой лечения тяжелого течения гриппа может стать комбинированная противовирусная терапия. Хотя по результатам исследований амантадин, рибавирин и осельтамивир в комбинации токсического эффекта не оказывали, тем не менее по эффективности такое лечение сравнимо с монотерапией осельтамивиром [75].

Рост числа штаммов вируса гриппа А, устойчивых к наиболее востребованным сейчас препаратам осельтамивиру и занамивиру, широко применяемым для лечения как людей, так и животных, заставляет искать новые вещества с высокой антивирусной активностью. Сейчас среди таких веществ наиболее изучаемы benzbromarone и diclazuril с особым механизмом выраженной активности против вируса гриппа А – ингибированием вирусной РНК-полимеразы. В будущем при использовании этих соединений в составе медицинских препаратов могут быть получены альтернативные лекарства для воздействия на резистентные к ингибиторам нейраминидазы штаммы вируса [76].

В настоящее время существуют эффективные фармакотерапевтические подходы к ведению больных гриппом. Однако постоянная изменчивость штаммов вируса заставляет ученых регулярно отслеживать его характеристики и разрабатывать новые противовирусные препараты.

Лугерпамура

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Key facts about influenza (flu) and flu vaccine. Revised 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm>. Last accessed 2010.
2. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292: 1333–40.
3. Ramet J, Weil-Olivier C, Sedlak W. Influenza vaccination: the paediatric perspective. *Vaccine* 2007; 25 (5): 780–7. Epub: 2006.
4. Harnden A, Brueggemann A, Shepperd S et al. Near patient testing for influenza in children in primary care: comparison with laboratory test. *BMJ* 2003; 326 (7387): 480.
5. Klein TW, Newton C, Larsen K et al. The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol* 2003; 74: 486–9.
6. Raznikov V, Gazumyan A, Nikitenko A et al. RFI-641 inhibits entry of respiratory syncytial virus via interactions with fusion protein. *Chem Biol* 2001; 8: 645–59.
7. World Health Organization (WHO). Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO: 2010. Available at: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2010_11_19/en/index.html. Last accessed 2010.
8. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708–19.
9. World Health Organization (WHO). Pandemic (H1N1) 2009 – update 11.2.2010. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html. Last accessed 2010.
10. Иммунопрофилактика-2007. Справочник. Под ред. В.К.Таточенко, Н.А.Озерниковского М.: Континент-Пресс, 2007.
11. Brooks MJ, Burtseva EI, Ellery PJ et al. Antiviral activity of arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J Med Virol* 2012; 84 (1): 170–81.
12. Справочник поликлинического врача. 2010; 9: 1–6.
13. Thørlund K et al. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 134.
14. World Health Organization (WHO). WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised 2010. Available at: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html. Last accessed 2010.
15. Health Protection Agency. Pharmacological treatment and prophylaxis of influenza. Version 1.7. Available at: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1287147812045. Last accessed 2011.
16. Smith JR, Rayner CR, Donner B et al. Oseltamivir in seasonal, pandemic, and avian influenza: a comprehensive review of 10-years clinical experience. *Adv Ther* 2011; 28 (11): 927–59.
17. Adisasmito W, Chan PK, Lee N et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis* 2010; 202: 1154–60.
18. Acosta EP, Kimberlin DW. Determination of appropriate dosing of influenza drugs in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 704–7.
19. Acosta EP, Jester P, Gal P et al. Oseltamivir dosing for influenza infection in premature neonates. *J Infect Dis* 2010; 202: 563–6.
20. Aoki F, Lam H, Jeffrey JR, Sitar DS. Oseltamivir does not interact pharmacokinetically with cyclosporine, mycophenolate or tacrolimus in renal transplant patients. Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, CA, USA. 2005 Abstract.
21. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
22. Kaiser L, Wat C, Mills T et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667–72.
23. Welliver R, Monto AS, Carewicz O et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748–54.
24. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127–33.
25. Winther B, Block SL, Reisinger K, Dutkouski R. Impact of oseltamivir treatment on the incidence and course of acute otitis media in children with influenza. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 684–8.
26. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, Shu D. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. Options for the Control of Influenza VI. Toronto, Canada. 2007. Abstract.
27. Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 197–202.
28. Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M et al. Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 339–45.
29. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, Bradley JS. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 523–31.
30. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009; 124: 170–8.
31. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, Barr CE. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000–2005. *Medscape J Med* 2008; 10: 131.
32. McGeer A, Green KA, Plevneski A et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1568–75.
33. Lee N, Choi KW, Chan PK et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax* 2010; 65: 510–15.
34. Matheson NJ, Harnden AR, Perera R, Sheikh A, Symmonds-Abrabams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002744.
35. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b5106.
36. Hernan MA, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 277–9.
37. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 887–94.
38. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261–73.
39. Smith JR. Oseltamivir in human avian influenza infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (Suppl. 2): ii25–33.
40. Li IW, Hung IF, To KK et al. The natural viral load profile of patients with pandemic swine-origin influenza A H1N1 2009 (pH1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; 137: 759–68.
41. Ling LM, Chow AL, Lye DC et al. Effects of early oseltamivir therapy on viral shedding in 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 963–9.
42. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935–44.
43. Dominguez-Cberit G, Lapinsky SE, Macias AE et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 302: 1880–7.
44. Chien YS, Su CP, Tsai HT et al. Predictors and outcomes of respiratory failure among hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Taiwan. *J Infect* 2010; 60: 168–74.
45. Centers for Disease Control and Prevention. Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). New York City, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 58: 1436–40.
46. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27–35.
47. Kumar D, Michaels MG, Morris M, et al. Outcomes from pandemic influenza A(H1N1) infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 521–6.
48. Louie JK, Acosta M, Winter K et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; 302: 1896–902.
49. Torres JP, O’Ryan M, Herve B et al. Impact of the novel influenza A (H1N1) during the 2009 autumn–winter season in a large hospital setting in Santiago, Chile. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 860–8.
50. Komiya N, Gu Y, Kamiya H et al. Household transmission of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus in Osaka, Japan in May 2009. *J Infect* 2010; 61: 284–8.
51. Leung YH, Li MP, Chuang SK. A school outbreak of pandemic (H1N1) 2009 infection: assessment of secondary household transmission and the protective role of oseltamivir. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 41–44.
52. van der Vries E, Veldhuis Kroeze EJ et al. Multidrug resistant 2009 A/H1N1 influenza clinical isolate with a neuraminidase I223R mutation retains its virulence and transmissibility in ferrets. *PLoS Pathog* 2011; 7 (9): e1002276.
53. Coffin SE, Leckerman K, Keren R et al. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30 (11): 962–6.
54. Vauricka CJ, Li Q, Wu Y et al. Structural and functional analysis of laninamivir and its octanoate prodrug reveals group specific mechanisms for influenza NA inhibition. *PLoS Pathog* 2011; 7 (10): e1002249.
55. Aoki FY, Boivin G, Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir. *Antivir Ther* 2007; 12: 603–16.
56. Dharan NJ, Gubareva LV, Meyer JJ et al. Infections with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus in the United States. *JAMA* 2009; 301: 1034–41.
57. Hauge SH, Dudman S, Borgen K, Lackenby A, Hungen O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007–2008. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 155–62.
58. Lvov DK, Burtseva EI, Lavrisheva VV. Information of the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, on the results of the 2009–2010 influenza and acute respiratory viral infection epidemic season (at week 40 of 2009 to week 22 of 2010) in the world and Russia. *Vopr Virusol* 2011; 56 (1): 44–9.
59. Okomo-Adibambo M, Sleeman K, Ballenger K et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility testing in human influenza viruses: a laboratory surveillance perspective. *Viruses* 2010; 2 (10): 2269–89. Epub: 2010.
60. Thørlund K et al. Systematic review of influenza resistance to the neuraminidase inhibitors. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 134.
61. Redlberger-Fritz M et al. Rapid identification of neuraminidase inhibitor resistance mutations in seasonal influenza virus A(H1N1), A(H1N1)2009, and A(H3N2) subtypes by melting point analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011 [Epub ahead of print].
62. Dutkouski R, Thakrar B, Froehlich E et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003; 26: 787–801.
63. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440–9.
64. Reisinger K, Cupelli LA, and Shu D. Seasonal prophylaxis of influenza with oseltamivir in children. 5th Annual Meeting of the World Society for Paediatric Infectious Diseases (WSPID). Bangkok, Thailand. 2007. Abstract.
65. Khandaker G, Zuryski Y, Lester-Smith D et al. Clinical features, oseltamivir treatment and outcome in infants aged <12 months with laboratory-confirmed influenza A in 2009. *Antivir Ther* 2011; 16 (7): 1005–10.
66. Sugaya N. Widespread use of neuraminidase inhibitors in Japan. *J Infect Chemother* 2011; 17 (5): 595–601.
67. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Assessment report for Tamiflu. London, 24 September 2009. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000402/WC500033109.pdf. Last accessed 2010.
68. Dutkouski R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 461–7.
69. Postma MJB, Beardsworth P, Wilschut JC. Cost effectiveness of oseltamivir treatment of influenza: a critique of published methods and outcomes. *J Med Econ* 2008; 11: 743–68.
70. Nagase H, Moriwaiki K, Kamae M, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness analysis of oseltamivir for influenza treatment considering the virus emerging resistant to the drug in Japan. *Value Health* 2009; 12 (Suppl. 3): S62–5.
71. Sugaya N, Kobno S, Isibashi T et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Intravenous Peramivir in Children with 2009 Pandemic A (H1N1) Influenza Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 [Epub ahead of print].
72. Attee G, Lasseter K, Baughman S et al. Absence of Pharmacokinetic Interaction Between Intravenous Peramivir and Oral Oseltamivir or Rimantadine in Humans. *J Clin Pharmacol* 2011 [Epub ahead of print].
73. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (11): 5267–76.
74. Ikematsu H, Kawai N. Laninamivir octanoate: a new long-acting neuraminidase inhibitor for the treatment of influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9 (10): 851–7.
75. Kim WY, Young Sub G, Hub JW et al. Triple-Combination Antiviral Drug for Pandemic H1N1 Influenza Virus Infection in Critically Ill Patients on Mechanical Ventilation. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (12): 5703–9.
76. Fukuoka M, Minakuchi M, Kawaguchi A et al. Structure-based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines. *Biochim Biophys Acta* 2011 [Epub ahead of print].