

# Новые возможности в лечении гриппа — ориентир на Номидес (осельтамивир)

**Н.В. Топчий, к.м.н.; Н.Н. Кузенкова**

Российский университет дружбы народов, ГБУ «Поликлиника № 68 г. Москвы»  
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ

**Г**рипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – заболевания верхних дыхательных путей (включая полость среднего уха и параназальные синусы) с массовыми вспышками и практически ежегодными эпидемиями, значительным бременем как для семьи, так и для практического здравоохранения в целом – в последние годы приобрели тенденцию к затяжному течению у некоторых групп пациентов. В России ежегодно болеют ОРВИ и гриппом более 30 млн человек (10–15% трудоспособного населения, 45–60% больных дети). Однако ряд исследователей предполагают, что реальное количество заболевших, часто не обращающихся за медицинской помощью, превышает официальные данные в 1,5–2 раза. В то же время грипп и ОРВИ остаются практически трудно контролируемые заболевания из-за высокой изменчивости антигенной структуры и вирулентности циркулирующих вирусов. Последний пример таких изменений – тяжелый острый респираторный синдром, более известный как атипичная пневмония (SARS), причиной которого является коронавирус, относящийся к группе возбудителей ОРВИ [1–4]. Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, и более 200 из них вирусы. Риновирусы обуславливают до 30–50% случаев заболеваний ОРВИ во всех возрастных группах. Вирусы гриппа вызывают 5–15% случаев респираторных инфекций, коронавирусы «забирают» до 15%, респираторно-синцициальный вирус, вирусы парагриппа, адено-

вирусы и энтеровирусы встречаются значительно реже (< 5%). У 5% пациентов выявляется более двух респираторных вирусов, а в 20–30% случаев идентифицировать возбудителя не удается [1, 5]. Причиной ОРВИ-подобных заболеваний также могут быть некоторые энтеровирусы, в частности коксаки- и ЕСНО-вирусы. Считается, что удельный вес этих возбудителей в этиологической структуре ОРВИ невелик. В ряде случаев ОРВИ-подобное заболевание может быть вызвано некоторыми разновидностями герпесвирусов [2, 4, 5]. Источником инфекции при заболеваниях дыхательных путей являются больные ОРВИ и гриппом с явными, стертыми или бессимптомными формами заболевания. Пути передачи инфекции зависят от вида возбудителя. Контактный путь передачи (через руки при контакте с секретами, содержащими вирусные частицы) наиболее характерен для риновирусной инфекции, в то время как для гриппа характерна воздушно-капельная форма передачи. Практически все вирусы обладают тропностью к слизистой оболочке носоглотки, которая и служит «входными воротами» для инфекции. Дальнейшее проникновение вируса в эпителиальные клетки обуславливает развитие местной воспалительной реакции (боль в горле, ринорея, кашель и т.д.). Последующая вирусемия сопровождается интоксикационным синдромом (слабость, головная боль, потеря аппетита, диспепсия, миалгия, артралгия) и гипертермией. Клинические особенности разных групп возбудителей ОРВИ представлены в табл. 1, но далеко

**Таблица 1. Клинические особенности разных групп возбудителей ОРВИ**

Клинические особенности	Тип вируса					
	грипп	парагрипп	респираторно-синцициальный	аденовирус	риновирус	коронавирус
Путь передачи	Воздушно-капельный Контактно-бытовой	Воздушно-капельный	Воздушно-капельный	Воздушно-капельный Фекально-оральный	Воздушно-капельный Контактно-бытовой	Воздушно-капельный
Инкубационный период	До 3 дней	3–4 дня Иногда до 7 дней	3–7 дней	7–14 дней	2–3 дня	2–3 дня
Начало заболевания	Острое	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Постепенное
Головная боль	Сильная	Слабая	Умеренная	Слабая	Редко	Редко
Повышение температуры тела	Высокая	Умеренная		Высокая длительная	Субфебрильная	Субфебрильная
Миалгия, арталгия	Выраженная	Отсутствует	Редко	Умеренная	Отсутствует	Редко
Конъюнктивит	Часто	Отсутствует		Выражен сильно	Редко	Отсутствует
Фарингит	Яркий	Слабый	Слабый	Яркий до острого тонзиллита, налеты	Слабый	Слабый
Ринит	Умеренный	Резкий	Умеренный	Резкий	Резкий	–
Осиплость голоса	Бывает	Бывает	Бывает	Редко	Бывает	–
Кашель	Сухой	Сухой, грубый, лающий	Сильный Приступообразный с обструкцией	Бывает	Редко	Бывает
Лимфаденит	Отсутствует		Редко	Полиаденит	Отсутствует	
Гастроэнтероколит	–	–	–	Бывает	–	Часто
Размеры печени	Не увеличена		Увеличена	Часто увеличена	Не увеличена	Увеличена

не всегда позволяют четко типировать возбудитель в амбулаторной практике только по клиническим проявлениям. В то же время экспрессных методов постановки диагноза для ряда возбудителей не разработано либо они достаточно дороги. В какой-то мере решить эту проблему помогает стереотипность реакций организма на внедрение и размножение возбудителя, что и обуславливает выбор симптоматической терапии. К ведущим клинико-дифференциальным признакам при гриппе относятся: токсикоз; дисциркуляторные расстройства; умеренные катаральные явления с преимущественным поражением трахеи и крупных бронхов; характерный внешний вид больных (гиперемия и одутловатость лица, вы-

раженная инъекция сосудов склер и конъюнктив); повышенная потливость; поражение мелких сосудов; цианоз губ и слизистых оболочек; геморрагические проявления; запаздывание катаральных симптомов на несколько часов или на 1–2 дня; умеренный ринит (в среднем от 3 до 6 дней) без ринореи; сухость слизистой оболочки носа и глотки [1, 5]. При всех ОРВИ, так же как и гриппе, могут встречаться разнообразные осложнения в виде бронхитов, синуситов, пневмоний, что делает эти инфекции потенциально опасными для жизни. Из осложнений гриппа наиболее тяжелым является инфекционно-токсический шок, клинически проявляющийся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, отеком

мозга, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Эти синдромы могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом [2, 4].

При острой сердечно-сосудистой недостаточности наблюдаются бледность и цианоз кожных покровов, тахикардия, снижение артериального давления. При начинающемся отеке легких больные жалуются на затрудненное дыхание, принимают вынужденное положение. Грозный прогностический признак – пеннистая мокрота с примесью крови. У таких больных аускультативно определяются крупнопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, укорочение перкуторного звука. Отек мозга чаще развивается у детей и лиц пожилого и старческого возраста и проявляется нарушением сознания, менингизмом. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами инфекции, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, независимо от формы тяжести гриппа, лица пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа. При выявлении больного с признаками дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, отека мозга осуществляют немедленную госпитализацию реанимационной бригадой скорой помощи. До ее прибытия вводят внутримышечно противогриппозный гамма-глобулин 6 мл, преднизолон 2 мг/кг массы тела, анальгин 50% 2 мл, димедрол 1% 2 мл. Желательно начать антибактериальную терапию. Дифференциальный диагноз следует проводить с герпетической инфекцией, тяжелым острым респираторным синдромом, корью, микоплазменной инфекцией, сибирской язвой, бруцеллезом, менингококковой инфекцией, лептоспирозом, заболеваниями тифо-паратифозной группы, малярией в разгар заболевания, гепатитом А в преджелтушном периоде, бактериальными и вирусными менингитами и другими инфекционными заболеваниями с гипертермией, интоксикационным и катаральным синдромами [1, 5].

Больные легкими, среднетяжелыми неосложненными формами гриппа и ОРВИ лечатся дома. Их изолируют в отдельную комнату или ширмой, часто проветривают помещение. В лихорадочный период рекомендуют постельный режим, тепло (теплая постель, грелки к ногам), молочно-растительная диета, обильное горячее питье – теплое молоко, фруктовые соки, морс, потогонные средства – мед, отвар липового цвета, малина и др. Как хорошее противовоспалительное средство действует куриный бульон. Медикаментозную терапию желательно назначать в первые два дня болезни, поскольку применение препаратов в более поздние сроки малоэффективно. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала вакцинацию против гриппа как реальный способ профилактики инфекции и возможность создания коллективного иммунитета. ВОЗ определила группы лиц, которым вакцинация необходима: часто и длительно болеющие; лица с хроническими заболеваниями органов дыхания (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма и проч.) и/или имеющие пороки развития дыхательной системы; лица с болезнями и/или пороками развития центральной нервной системы; пациенты с врожденными и/или приобретенными пороками сердца, нарушениями сердечного ритма; пациенты с заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность); пациенты с болезнями крови;

лица, страдающие эндокринными заболеваниями (сахарный диабет); пациенты с иммунодефицитными состояниями; больные, которых лечат препаратами, подавляющими иммунную систему; члены семей из указанных групп риска [5–7]. Антибактериальная терапия при гриппе и ОРВИ является в настоящее время наиболее распространенной ошибкой в реальной клинической практике. Несмотря на то что антибиотики не активны в отношении вирусной инфекции, врачи широко назначают их, предполагая, что их применение минимизирует риск развития бактериальных осложнений заболевания. Такая практика не имеет под собой какой-либо доказательной базы, приводит лишь к значительному увеличению затрат на медицинскую помощь и повышает вероятность развития нежелательных реакций. Единственным показанием к применению антибактериальной терапии является развитие бактериальных осложнений вирусной инфекции, и то только в четко определенных клинических ситуациях. Так, при остром среднем отите тактика ведения пациентов до настоящего времени остается неоднозначной, поскольку заболевание имеет склонность к самоизлечению без проведения антибиотикотерапии, особенно если возбудителем является *M. catarrhalis* или *H. influenzae*. В то же время саморазрешение острого среднего отита, вызванного *S. pneumoniae*, отмечается менее чем в 20% случаев. В связи с этим целесообразность назначения антибиотиков требует тщательного анализа степени тяжести и длительности сохранения клинических симптомов заболевания. При появлении первых признаков болезни рекомендована выжидательная тактика: продолжение противовирусной терапии, назначение симптоматического лечения и динамическое наблюдение за состоянием пациента в течение ближайших 24 часов. Абсолютными показаниями к применению антибиотиков считаются возраст до 2 лет, тяжелые формы отита, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С и сохранением симптомов более одних суток. Препарат выбора лечения – амоксициллин, в случае же отсутствия положительного эффекта более 3 дней (сохранение клинических симптомов и отоскопической картины отита) рекомендован прием «защищенных» аминопенициллинов либо в/м использование цефтриаксона. Продолжительность антибактериальной терапии составляет 7–10 дней. При остром синусите антибиотики показаны при сохранении ряда симптомов (гнойные выделения из носа, лихорадка, головная боль, боль и болезненность при пальпации в проекции синусов) более 7 дней. Препаратом выбора признан амоксициллин, альтернативной ему является применение амоксицилина/клавуланата, цефуроксима аксетила либо «респираторных» фторхинолонов у взрослых пациентов. Серьезным осложнением гриппа является пневмония, чаще всего развивающаяся у пожилых пациентов и у лиц, страдающих серьезной сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания, почечная недостаточность, иммуносупрессия). В этиологии постгриппозной пневмонии преимущественное значение имеют *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. К числу антибиотиков, рекомендуемых национальными рекомендациями по ведению пациентов с пневмонией в режиме эмпирической

терапии, относят «защищенные» аминопенициллины, цефалоспорины III поколения, «респираторные» фторхинолоны. В случае стафилококковой этиологии пневмонии эффективны оксациллин, цефалоспорины I поколения, при обнаружении метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* к лечению добавляют ванкомицин либо линезолид. Антибактериальной терапии должно сопутствовать лечение противовирусными препаратами [1, 5].

Нормативные документы Министерства здравоохранения по включению тех или иных лекарственных средств в стандарты лечения гриппа и ОРВИ постоянно пополняются новыми препаратами. В связи с высокой природной изменчивостью вирусов гриппа и ОРВИ в популяции, высокой вариабельностью генома и генетической предрасположенностью к точечным мутациям поиск специфических ингибиторов, блокирующих функциональную активность вирусов на разных этапах цикла репликации, ведется постоянно. К числу самых важных достижений последних лет в лечении гриппа и ОРВИ относится создание на основе целенаправленного молекулярного дизайна препаратов с селективным действием – ингибиторов нейраминидазы вирусов [8]. Нейраминидаза является ферментом, контролирующим путем отщепления остатков сиаловых кислот от гемагглютинина процессы отпочкования и высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток. Она также играет определенную роль в процессе инфицирования на начальных стадиях проникновения вирусов гриппа в клетки хозяина. Нейраминидаза и гемагглютинин являются факторами агрессии вируса гриппа. Интенсивность интоксикации при гриппе определяется свойствами гемагглютинина, а нейраминидаза обладает выраженным иммунодепрессивным действием [8]. Таким путем были созданы препараты занамивир и осельтамивир. Появление этих препаратов стало новым направлением в технологии создания противовирусных средств. В России зарегистрированы оба препарата, однако занамивир непригоден для широкого применения в клинической практике, так как может применяться только в виде ингаляций, что не всегда удобно пациенту вне дома, а также при наличии сопутствующих заболеваний, у детей дошкольного возраста и пожилых. Кроме того, применение занамивира может сопровождаться целым рядом побочных эффектов, включая бронхоспазм и отек гортани. Другой же ингибитор нейраминидазы – осельтамивир зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат. Противовирусный препарат осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит осельтамивира карбоксилат – эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В – фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме [8, 9]. Клиническая эффективность осельтамивира продемонстрирована в исследованиях экспериментального гриппа у человека и в исследованиях III фазы при инфекции гриппа, возникающей в естественных условиях. В клинических исследованиях пока-

**Показаниями к применению Номидеса (осельтамивира) являются лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 3 лет, профилактика гриппа у взрослых и детей старше 3 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях, больших производственных и учебных коллективах, у ослабленных больных). При проведении профилактических мероприятий препарат рекомендуется назначать не позднее 2 суток после контакта с больным до 6 недель во время сезонной эпидемии гриппа. Больным с 12 лет и старше, а также детям в возрасте с 8 лет и старше с массой тела более 40 кг Номидес (осельтамивир) назначают по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней**

зано, что осельтамивир хорошо проникает в основные очаги инфекции, в том числе в легкие, среднее ухо, пазухи, при этом не влияет на образование противогриппозных антител, на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины против гриппа. Осельтамивир значительно сокращал период клинических проявлений гриппозной инфекции (на 32 часа у взрослых и на 35,8 часа у детей) по сравнению с плацебо. У пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа, принимавших осельтамивир, тяжесть заболевания, выраженная как площадь под кривой для суммарного индекса симптомов, была на 38% меньше по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Более того, у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний осельтамивир снижал примерно на 50% частоту развития осложнений гриппа, требовавших применения антибиотиков (бронхита, пневмонии, синусита, среднего отита). Профилактическая эффективность осельтамивира при естественной гриппозной инфекции А и В была доказана в клинических исследованиях III фазы, когда взрослые и подростки, которые контактировали с больным членом семьи, начинали прием осельтамивира в течение 2 дней после возникновения симптомов гриппа у члена семьи и продолжали его в течение 7 дней, что достоверно уменьшало частоту случаев гриппа у контактированных лиц на 92%. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у непривитых и в целом здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет прием осельтамивира во время эпидемии гриппа в течение 42 дней снижал заболеваемость гриппом на 76%. В другом двойном плацебоконтролируемом исследовании у лиц пожилого и старческого возраста, находившихся в домах престарелых, 80% которых были привиты перед сезоном, когда проводилось исследование, прием осельтамивира в течение 42 дней достоверно снижал заболеваемость гриппом на 92%. В этом же исследовании осельтамивир на 86% уменьшал частоту осложнений гриппа бронхитом, пневмонией, синуситом. В проведенных исследованиях была также показана профилактическая эффективность осельтамивира в отношении уменьшения частоты выделения вируса и предо-

**Таблица 2. Назначение Номидеса (осельтамивира) детям от трех лет**

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение пяти дней	Профилактическая доза в течение десяти дней
< 15 кг	30 мг 2 раза в сутки	30 мг 1 раз в сутки
> 15–23 кг	45 мг 2 раза в сутки	45 мг 1 раз в сутки
> 23–40 кг	60 мг 2 раза в сутки	60 мг 1 раз в сутки
> 40 кг	75 мг 2 раза в сутки	75 мг 1 раз в сутки

тращения передачи вируса от одного члена семьи другому [8, 9]. В течение ряда лет осельтамивир был представлен на российском фармацевтическом рынке препаратом Тамифлю («Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2014 г. завершилось открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности отечественного препарата Номидес (МНН осельтамивир) капсулы 75 мг (ОАО «Фармсинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг («Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) у 28 здоровых добровольцев европеоидной расы мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет включительно. На основании проведенного исследования было подтверждено, что исследуемые препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики. Индивидуальные и усредненные профили фармакокинетических кривых обоих препаратов имели совпадающие формы. Исследуемые препараты характеризовались близкими значениями относительной биодоступности, максимальной концентрации и скорости всасывания. Таким образом, указанное клиническое исследование показало, что Номидес (МНН осельтамивир) капсулы 75 мг (ОАО «Фармсинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг («Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) являются биоэквивалентными. В целом переносимость обоих изучаемых препаратов полностью соответствовала профилю безопасности и переносимости лекарственного вещества. В ходе исследования нежелательных явлений выявлено не было.

Номидес (МНН осельтамивир) принимают внутрь во время еды, что улучшает переносимость препарата, или независимо от приема пищи. При затрудненном глотании капсул предлагается ее вскрытие и добавление содержимого капсулы в небольшое количество (максимально 1 чайная ложка) любого подслащенного продукта питания для скрытия горького вкуса (шоколадный сироп, подслащенная вода, сладкий десерт, сгущенное молоко, яблочное пюре или йогурт). Прием Номидеса (МНН осельтамивир) рекомендуется начинать не позднее 2 суток от появления симптомов гриппа. При проведении профилактических мероприятий препарат рекомендуется назначать не позднее 2 суток после контакта с больным до 6 недель во время сезонной эпидемии гриппа. Больным с 12 лет и старше, а также детям в возрасте с 8 лет и старше с массой тела более 40 кг Номидес (МНН осельтамивир) назначают по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Детям в возрасте 3 лет и старше Номидес (МНН осельтамивир) назначают в дозах, представленных в табл. 2.

У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг один раз в сутки в течение 5 дней. Больным на постоянном гемодиализе осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг можно принять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 часов между сеансами диализа.

Показаниями к применению Номидеса (МНН осельтамивир) являются лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 3 лет, профилактика гриппа у взрослых и детей старше 3 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях, больших производственных и учебных коллективах, у ослабленных больных).

Таким образом, арсенал средств, применяемых для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ, достаточно разнообразен, и главная задача врача – использовать всю палитру средств, необходимых конкретному пациенту, с учетом конкретной клинической ситуации. 

## Литература

1. Денисов И.Н., Заугольникова Т.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции в общей врачебной практике. Учебное пособие. М., 2009.
2. Малый В.П., Романцев М.Г., Сологуб Т.В. Грипп. Пособие для врачей. СПб. – Харьков, 2007.
3. Овчинникова Л.К., Овчинникова Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции // Российские аптеки. 2008. № 22.
4. Смирнов В.С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб., 2008.
5. Трухан Д., Тарасова Л. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта // Врач. 2014. № 8. С. 44–47.
6. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хаитов Р.М. Ожидаемые события в развитии вакцинопрофилактики до 2020–2030 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2010. № 2. С. 105–111.
7. Фельдблюм И.В., Наумов О.Ю., Девятков М.Ю. и др. Вакцинация против гриппа как инструмент управления риском смертности от болезней системы кровообращения // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2011. № 1. С. 64–68.
8. Малеев В.В. Роль ингибиторов нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа // Клиническая фармакология и терапия. 2007. № 1. С. 1–6.
9. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (Тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей // Лечащий врач. 2006. № 1.