



Новый отечественный препарат Номидес (осельтамивир) для лечения гриппа у детей и взрослых

М.С. Савенкова

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Савенкова, mpsavenkov@mail.ru

В статье приведена информация о новом отечественном противовирусном препарате Номидес (осельтамивир). Представлены также данные о гриппе, анализ эпидемий, рассмотрены особенности течения заболевания в последние годы. Обобщены актуальные данные литературы о лечении больных гриппом препаратом осельтамивир.

Ключевые слова: грипп, дети, осельтамивир, Номидес

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, грипп (J10, J11) относится к острым высоко контагиозным инфекционным заболеваниям (семейство *Orthomyxoviridae*) с коротким инкубационным периодом. Клинически проявляется интоксикацией, минимально катаральными симптомами с преимущественным поражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Выделяют вирусы трех родов – А, В, С. Возбудитель относится к РНК-геномным вирусам. Изменчивость гриппа А проявляется в виде:

- ✓ антигенного дрейфа (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютинина или нейраминидазы в пределах одного подтипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса;
- ✓ антигенного шифта (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинин или нейраминидазу).

Подобные изменения приводят к появлению новых подтипов вируса гриппа А. С учетом ан-

тигенных различий поверхностных гликопротеинов вирус гриппа А подразделяется на подтипы. Различают 17 видов гемагглютининов (Н1–Н17) и девять подтипов нейраминидаз (N1–N9). Любое изменение антигенной структуры поверхностных гликопротеинов может вызвать эпидемию или пандемию [1]. Серотипы гриппа А отличаются от серотипа В и С большей распространенностью.

Основной источник заболевания – больной или носитель вируса гриппа. Вирусы гриппа широко циркулируют среди животных (свиней) и птиц (в основном кур, индюков), распространяясь по странам и континентам и вызывая ежегодные подъемы заболевания. Вирус гриппа передается от больных при острых, стертых и бессимптомных формах. В зависимости от степени тяжести форму гриппа подразделяют на легкую, среднетяжелую и тяжелую.

История изучения вопроса

Первые указания на эпидемии, схожие с эпидемиями гриппа, по мнению А.А. Садова (1927), относятся

приблизительно к 876 г. н.э. [2]. Первую эпидемию гриппа историки причисляют к 1173 г., когда была описана большая эпидемия лихорадочной катаральной болезни в Италии, Германии, Англии [3]. Начиная с XIV в. в летописях упоминается об эпидемиях (1323, 1328, 1387, 1404, 1411, 1413, 1427, 1510, 1557, 1562, 1589 гг.). В XII в. описано 16 эпидемий. В 1720–1730 гг. Европу охватила пандемия: эпидемия началась в России и распространилась на Западную Европу [4]. Наиболее значительной пандемией XVIII–XIX вв. стала пандемия 1780–1782 гг., которая имела несколько волн и, начавшись в Западной Европе, обошла Россию, Китай и Индию. В XIX в. самой значительной была эпидемия 1830–1833 гг. При тяжелых формах гриппа врачи описывали основные клинические симптомы: кашель, насморк, осиплость голоса, покраснение глаз. Заболевания с поражением центральной нервной системы сопровождались бредом, сильным возбуждением, бессонницей. Такие случаи обычно завершались летальным исходом. Ряд эпидемий характеризовались преобладанием катаральных явлений. Между тем пандемия гриппа 1889–1892 гг. сопровождалась эпидемическими вспышками энцефалита.

В 1918–1920 гг. описана эпидемия так называемой испанки – гриппа А(Н1N1). По одной из версий, распространение вируса началось из Форта Райли (США, Канзас) в январе – феврале 1918 г. Далее американскими солдатами эпиде-



мия была занесена в Европу, Англию, Францию, Испанию, Швецию, Португалию, Италию, Сербию, Грецию и др. Во время пандемии «испанки» отмечалось три волны. Вирусом было заражено около 550 млн человек, или 29,5% населения планеты. Умерло приблизительно 50–100 млн человек, или 2,7–5,3% населения Земли. Клинические симптомы «испанки» отличались большим разнообразием. Но чаще регистрировали быстрое развитие пневмонии с обширным поражением легких, высоким содержанием крови в мокроте, нарастанием сердечно-сосудистой недостаточности. В легких вначале отмечалось скопление звонких влажных хрипов, затем притупление и очаговое воспаление. Причем картина ежедневно менялась.

Патологоанатомические изменения гриппа в 1918 г. были досконально изучены и описаны отечественным патологоанатомом И.Ф. Пожарийским (1885–1919) и основывались на результатах 188 вскрытий умерших от «испанки». В 130 случаях была констатирована двухсторонняя пневмония, в 41 – односторонняя. Пневмония как причина смерти в 1918 г. имела место в 65,8% случаев, тогда как в эпидемии 1957 г. (грипп H2N2) – только в 18,2% [5, 6]. Данная эпидемия отличалась повышенной летальностью среди взрослых, детей раннего возраста и новорожденных.

Изучив характер течения эпидемий, М.В. Супотницкий сделал следующие выводы [4]:

- ✓ периодичность «возвращения» пандемий, сопровождающихся высокой смертностью населения, – 100 и более лет (за это время сменяется четыре-пять поколений);
- ✓ смертность населения не зависит от масштабов пандемии. Смертельные исходы и осложнения характерны для отдельных народностей (1858–1859 гг. – у бурят в Сибири);
- ✓ скорость распространения гриппа по планете во время прошлых пандемий не отличается от течения современных пандемий.

После 1918 г. эпидемии гриппа были связаны с новым шифт-вариантом (субтипом) вируса:

- ✓ азиатский грипп (1957–1958 гг.) – H2N2;
- ✓ гонконгский грипп (с 1968 г. по настоящее время) – H3N2;
- ✓ русский грипп (с 1977 г. по настоящее время) – H1N1.

С 2009 г. активно циркулирует новый вирус гриппа АН1N1pdm2009, сочетающий в себе гены вирусов человека, птиц и свиней. Его быстрому распространению способствовало отсутствие специфического иммунитета, что привело к большому количеству тяжелых, нередко летальных, исходов. После данной эпидемии вирус длительно циркулировал в роли возбудителя и вызвал эпидемические подъемы гриппа в 2015–2016 гг. [1].

По данным Управления Роспотребнадзора по г. Москве (письмо от 15.10.2015 №-14-03/01-0001-14), в структуре заболеваемости острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп стабильно занимают первое место как по количеству больных, так и по наносимому экономическому ущербу. Например, за девять месяцев 2015 г. гриппом и ОРВИ в Москве заболело 1 269 235 детей от рождения до 17 лет. Показатель заболеваемости составил 69 907 на 100 тыс. населения. Л.Н. Мазанкова, главный внештатный инфекционист г. Москвы, обращает внимание на то, что заболеваемость гриппом, несмотря на вакцинацию (146 054 ребенка), возросла в 2,2 раза [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире гриппом болеют 5–10% взрослых и 20–30% детей, от осложнений умирают 250–500 тыс. человек, а экономические затраты оцениваются в 1–6 млн долл. США на 100 тыс. населения.

Лечение гриппа

Для лечения гриппа и гриппоподобных заболеваний используются препараты с противовирусным действием, иммуномодуляторы, а также препараты с двойным действием (противовирусным и иммуномодулирующим). Арсенал применяемых в настоящее время

Исходя из клинического опыта лечения в период эпидемии гриппа, наиболее популярными в амбулаторной и госпитальной практике как у детей, так и у взрослых на сегодняшний день признаны препараты селективного действия – ингибиторы нейраминидазы. К ним относятся два препарата осельтамивир и занамивир, активные в отношении вирусов гриппа А и В. В России зарегистрированы оба препарата, но осельтамивир разрешен у детей с одного года, а занамивир – с пяти лет

противовирусных средств для лечения гриппа у детей ограничен.

На территории РФ противовирусные препараты выбора у детей представлены в стандартах, утвержденных Минздравом России [8–10]. Однако не все препараты с учетом анализа их применения за последние десятилетия активны в отношении вирусов гриппа. Как показал опыт массового назначения ингибиторов M₂-каналов (амантадина и римантадина), большинство циркулирующих штаммов вирусов гриппа к нему устойчивы. В лечении других ОРВИ римантадин неэффективен [11] и противопоказан при заболеваниях печени, почек и эпилепсии. Исходя из клинического опыта лечения в период эпидемии гриппа, наиболее популярными в амбулаторной и госпитальной практике как у детей, так и у взрослых на сегодняшний день признаны препараты селективного действия – ингибиторы нейраминидазы. К ним относятся два препарата осельтамивир и занамивир, активные в отношении вирусов гриппа А и В. В России зарегистрированы оба препарата, но осельтамивир разрешен у детей с одного года, а занамивир – с пяти лет. Следует отметить, что данные препараты эффективны только в отношении вирусов гриппа. В лечении других ОРВИ они неэффективны.



Занамивир (Реленза, ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг, Россия) – первый открытый ингибитор нейраминидазы. Из-за побочных явлений (головкружение, раздражение слизистой оболочки) применение препарата ограничено. Из-за бронхоспазма, указанного в инструкции в качестве побочного явления, занамивир противопоказан детям с бронхообструкцией. Кроме того, как уже упоминалось, имеется ограничение по возрасту – у детей до пяти лет препарат не применяется. Занамивир используется как запасной вариант в случае резистентных к осельтамивиру штаммов гриппа.

В мире зарегистрирован еще один препарат – перамивир (BioCryst Pharmaceuticals, США), который применяется у пациентов с переносимостью осельтамивира и Релензы. В России он не зарегистрирован. В настоящее время разрабатываются комбинированные противогриппозные препараты. Осельтамивир относится к основным противогриппозным препаратам, блокирующим фермент нейраминидазу.

Лечение пациентов осельтамивиром было начато в 1999–2000 гг. в Европе, США, Канаде, Швейцарии и России. В 2001 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности, безопасности, переносимости осельтамивира (Тамифлю, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при гриппе у детей. В этом исследовании принимали участие 695 детей в возрасте от года до 12 лет. Осельтамивир в дозе 2 мг/кг дети получали два раза в сутки в течение пяти дней. Одно из условий – назначение препарата в первые 48 часов от начала заболевания. Показателями эффективности были время до разрешения заболевания, исчезновение кашля, насморка, нормализация температуры тела. Авторы отметили хорошую переносимость осельтамивира при гриппе, если лечение начиналось в первые 48 часов от начала заболевания [12].

С тех пор было проведено множество исследований, в том числе рандомизированных, эффективности лечения гриппа у взрослых и детей как в России, так и за рубежом.

Одно из последних исследований было проведено Л.В. Осидак и соавт. [13]. В сравнительном исследовании у детей и взрослых оценивали эффективность осельтамивира в эпидемические периоды 2015–2016 и 2009–2010 гг. В результате был сделан вывод, что данный препарат может применяться у детей с одного года и взрослых независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений. Важно начать прием препарата в первые 48 часов от начала заболевания [13].

Эффективность осельтамивира изучали у детей с бронхиальной астмой. Показано, что на фоне использования препарата значительно улучшаются функциональные показатели легких, а также быстрее купируются клинические симптомы по сравнению с группой плацебо [14]. Прием осельтамивира эффективно сокращал развитие пневмоний у больных гриппом [15].

Осельтамивир предназначен для лечения и профилактики гриппа и не может применяться при других вирусных инфекциях [16]. Тамифлю (осельтамивир) зарегистрирован на территории Российской Федерации в 2010 г. Показания к медикаментозной профилактике в период эпидемии:

- ✓ защита детей из групп риска, которые не были вакцинированы;
- ✓ защита детей, которые были вакцинированы от гриппа, но вакцина была введена после начала циркуляции вируса;
- ✓ защита непривитых детей, тесно контактирующих с детьми из групп риска;
- ✓ контроль вспышек гриппа в изолированных коллективах (детских учреждениях) [17].

Прием осельтамивира после контакта с больными значительно снижает риск заболевания гриппом. Постконтактная профилактика осельтамивиром уменьшает риск заболевания гриппом на 55–80% [18].

Препарат Номидес

АО «Фармасинтез» (Россия) зарегистрировало воспроизведенный препарат Номидес (осельтамивир). На основании научных данных, результатов клинических исследований в 2013 г. был подготовлен и реализован проект «Открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария)». В исследовании принимали участие 28 здоровых добровольцев. В ходе исследования было показано, что препараты Номидес и Тамифлю могут быть признаны биоэквивалентными. Нежелательных явлений не зафиксировано.

В задачи исследования входила сравнительная оценка:

- фармакокинетических параметров и относительной биодоступности действующего вещества после приема исследуемого препарата Номидес капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и зарегистрированного лекарственного препарата Тамифлю капсулы 75 мг (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария);
- биоэквивалентности исследуемого препарата и референтного препарата на основании статистического анализа фармакокинетических данных;
- безопасности и переносимости исследуемого препарата и референтного препарата с учетом информации о нежелательных явлениях.

Реализация проекта осуществлялась при строгом соблюдении всех необходимых норм и правил под строгим контролем государственных регулирующих органов. В ходе клинического исследования не выявлено ни одного нежелательного явления.

Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается



от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов.

Состав

Лекарственный препарат Номидес (капсулы 30, 45 и 75 мг) является воспроизведенным лекарственным препаратом оригинального, или референтного, Тамифлю.

Одна капсула референтного Тамифлю содержит вспомогательные вещества – крахмал прежелатинизированный, повидон К30, натрия кроскармеллоза, натрия стеарилфумарат, тальк.

Воспроизведенный лекарственный препарат Номидес отличается от референтного составом и количеством вспомогательных веществ. Осельтамивира фосфат представляет собой кристаллическое растворимое в воде вещество с высокой абсорбцией, которое под действием эстераз переходит в активный метаболит. Поэтому особое внимание уделяется технологическим параметрам производства капсул – однородности дозирования действующего вещества и массе содержимого капсулы. Чтобы добиться таких показателей в составе Номидеса, в качестве связующего компонента используется коповидон 3%. В отличие от повидона К30, содержащегося в референтном препарате в количестве 4,06%, коповидон обладает высокой сыпучестью, хорошей пресуемостью, легкой растворимостью и связующими свойствами в сухом виде.

Стандартный режим дозирования

Прием препарата следует начинать не позднее двух суток от появления симптомов гриппа.

Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше препарат назначают по 75 мг два раза в сутки в течение пяти дней. Увеличение дозы свыше 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта.

Детям в возрасте восьми лет и старше или с массой тела более 40 кг также можно назначить осельтамивир в виде капсул 75 мг два раза в сутки.

Дозы препарата, назначаемого детям в возрасте трех лет и старше, зависят от массы тела (таблица).

Режим дозирования в особых случаях

Больные с нарушением функции почек

Больным с клиренсом креатинина свыше 60 мл/мин коррекции дозы не требуется.

У больных с клиренсом креатинина от 30 до 60 мл/мин дозу осельтамивира следует уменьшить до 30 мг два раза в сутки в течение пяти дней. У больных с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу осельтамивира снижают до 30 мг один раз в сутки в течение пяти дней.

Пациенты, находящиеся на постоянном гемодиализе, осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг могут применять до начала диализа, если симптомы гриппа появились в течение 48 часов между сеансами диализа.

Для поддержания плазменной концентрации на терапевтическом уровне осельтамивир следует принимать по 30 мг после каждого сеанса диализа. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, принимают осельтамивир в первоначальной дозе 30 мг до начала проведения диализа, затем по 30 мг каждые пять дней.

Фармакокинетика осельтамивира у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности и больных с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин не изучалась. Поэтому рекомендации по дозированию препарата у данной группы пациентов отсутствуют.

Больные с нарушением функции печени

Пациентам с нарушениями функций печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Безопасность и фармакокинетика осельтамивира у пациентов с тяжелыми нарушениями функций печени не изучались.

Больные пожилого и старческого возраста

Пациентам старческого возраста при лечении и профилактике гриппа коррекция дозы не требуется.

Отечественный препарат Номидес (осельтамивир), производимый в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practic – надлежащая производственная практика), рекомендован к применению у детей и взрослых

Исследования препарата

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратом Номидес и зарегистрированным препаратом Тамифлю: различия в значениях ЛД₅₀ сравниваемых препаратов для двух видов лабораторных животных не были достоверными. Отношения их ЛД₅₀ были близки к 1 и попадали в 10%-ный интервал. Клиническая картина интоксикации не выявила заметного различия для сравниваемых препаратов. Таким образом, по показателям острой токсичности оба препарата практически эквивалентны (эквитоксичны).

Что касается устойчивости к осельтамивиру, она обусловлена наличием вирусов, содержащих мутацию H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле (гистидина) на другой (тирозин). Эта мутация мешает лекарству связываться с белком – проблема, признанная разработчиками осельтамивира [19].

С осторожностью препарат применяется при беременности. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных (крысы, кролики) тератогенного эффекта не наблюдалось. В исследованиях

Таблица. Стандартная рекомендуемая доза препарата в зависимости от массы тела

Масса тела	Рекомендуемая доза в течение пяти дней
Менее 15 кг	30 мг 2 раза/сут
Более 15–23 кг	45 мг 2 раза/сут
Более 23–40 кг	60 мг 2 раза/сут
Более 40 кг	75 мг 2 раза/сут



на крысах не выявлено отрицательного воздействия осельтамивира на фертильность. Экспозиция у плода составляла 15–20% от таковой у матери.

Во время доклинических исследований осельтамивир и активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Происходит ли экскреция осельтамивира или активного метаболита с молоком

у человека, неизвестно, но их количество в грудном молоке может составлять 0,01 и 0,3 мг/сут соответственно. Поскольку данных о применении препарата у беременных недостаточно, осельтамивир беременным или кормящим матерям следует назначать только в том случае, если возможные преимущества от его применения для матери превышают потенциаль-

ный риск для плода или грудного ребенка.

Таким образом, отечественный препарат Номидес (осельтамивир), производимый в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practic – надлежащая производственная практика), рекомендован к применению у детей и взрослых. *

Литература

1. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение // Русский медицинский журнал. 2008. № 22. С. 1494.
2. Садов А.А. Эпидемический грипп. Л., 1927.
3. Глезер Г. История повальных болезней. СПб., 1867.
4. Супотницкий М.В. Пандемии «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего» гриппа // Медицинская картотека. 2006. № 11. С. 31–34.
5. Максимович Н.А. Патологоанатомическая характеристика гриппа А2, по секционным материалам г. Киева (1957–1959) // Актуальные вопросы борьбы с инфекционными болезнями. Киев, 1963. С. 315–322.
6. Покровский В.И., Киселев О.И., Малеев В.В., Цыбалова Л.М. Итоги пандемии гриппа 2009/2011: противовирусная терапия и тактика лечения. СПб. – М., 2012.
7. Мазанкова Л.Н., Колтунов И.Е., Анджель А.Е. и др. Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решения // Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 1. С. 9–14.
8. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 757н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при гриппе легкой степени тяжести» (зарегистрирован в Минюсте России 23.01.2013 № 26697).
9. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1095н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести» (зарегистрирован в Минюсте России 20.03.2013 № 27796).
10. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1098н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе тяжелой степени тяжести» (зарегистрирован в Минюсте России 14.03.2013 № 27681).
11. Еришов Ф.И. Антивирусные препараты. Справочник. 20-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
12. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001. Vol. 20. № 2. P. 127–133.
13. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И. и др. Осельтамивир – средство противовирусной терапии гриппа А(H1N1)pdm09 у детей и взрослых // *Детские инфекции.* 2016. Т. 15. № 3. С. 19–24.
14. Johnston S.L., Ferrero F., Garcia M.L., Dutkowski R. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24. № 3. P. 225–232.
15. Reisinger K., Greene G., Aultman R. et al. Effect of influenza treatment with oseltamivir on health outcome and costs in otherwise healthy children // *Clin. Drug. Investig.* 2004. Vol. 24. № 7. P. 395–407.
16. Куличенко Т.В., Дарманян А.С. Место осельтамивира в лечении и профилактике гриппа у детей // *Педиатрическая фармакология.* 2007. Т. 4. № 6. С. 43–46.
17. Колбин А.С., Иванюк А.Б., Харчев А.В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения) // *Фармакоэкономика в педиатрии.* 2008. Т. 5. № 6. С. 16–21.
18. Hayden F.G., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post-exposure prophylaxis // *J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 189. № 3. P. 440–449. Epub 2004 Jan 26.
19. www.lsgeotar.ru/pharma/mnn/1793.html?XFrom=www.lsgeotar.ru.

A New Domestic Drug Nomides (Oseltamivir) for Treatment of Influenza in Children and Adults

M.S. Savenkova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina Sergeevna Savenkova, mpsavenkov@mail.ru

Here, the data on a new domestic anti-influenza drug Nomides (oseltamivir) are presented. In addition, influenza infection and its current features as well as analyzed epidemics data are outlined. The most significant data available on treating influenza with oseltamivir are summarized.

Key words: influenza, children, oseltamivir, Nomides